

Antonio Gimeno Prat

Síntesis y Reactividad de Complejos Benzamidato de Platino (II). Estudio de sus propiedades

Departamento
Química Inorgánica

Director/es
Casas del Pozo, José María
Baya García, Miguel

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE COMPLEJOS
BENZAMIDATO DE PLATINO (II). ESTUDIO DE SUS
PROPIEDADES**

Autor

Antonio Gimeno Prat

Director/es

Casas del Pozo, José María
Baya García, Miguel

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Química Inorgánica

2019



**Universidad
Zaragoza**



Departamento de
Química Inorgánica
Universidad Zaragoza



Síntesis y Reactividad de Complejos Benzamidato de Platino(II). Estudio de sus Propiedades.

MEMORIA presentada en la Facultad
de Ciencias de la Universidad de
Zaragoza para optar al grado de
Doctor en Química Inorgánica por el
Licenciado

Antonio Gimeno Prat

JOSÉ MARÍA CASAS DEL POZO, Catedrático de Universidad del Departamento de Química Inorgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza

MIGUEL BAYA GARCÍA, Profesor Contratado Doctor Investigador del Departamento de Química Inorgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza

INFORMAN FAVORABLEMENTE sobre la presente Memoria titulada “Síntesis y Reactividad de Complejos Benzamidato de Platino(II). Estudio de sus Propiedades.” Realizada en el Departamento de Química Inorgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza y en el Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH) bajo su dirección, y **AUTORIZAN** su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Zaragoza, 03 de Abril de 2019

Fdo. Dr. José María Casas del Pozo

Fdo. Dr. Miguel Baya García

Agradecimientos

Me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a todos aquellos que en mayor o menor medida han colaborado en la realización de este trabajo, en especial a los Dres. José María Casas y Miguel Baya, directores de esta Tesis Doctoral, por darme la oportunidad de realizar este trabajo bajo su dirección. Quiero agradecer su orientación, seguimiento y su plena disposición mostrada durante estos años.

Quiero agradecer a las instituciones públicas por la financiación que ha permitido realizar este trabajo. Al Ministerio de Economía y competitividad (MINECO)/FEDER (proyecto CTQ2015-67461-P liderado por Babil Menjón) y al gobierno de Aragón y el Fondo Social Europeo (Grupo E17_17R: Química Inorgánica y de los Compuestos Organometálicos liderado por José M. Casas).

A los miembros del grupo de investigación “Química de los elementos del grupo del platino” por su disposición a ayudarme cuando lo he necesitado y el buen trato que me han dado. En especial a Antonio Martín por las medidas de difracción de rayos X y la resolución de estructuras cristalinas, y a Miguel Baya por la realización de cálculos teóricos.

A la Dra. Isabel Marzo por su gran ayuda y colaboración en la realización de los ensayos bioquímicos, sin los cuales este trabajo no hubiera sido lo mismo.

Al personal técnico de la Universidad, por las medidas realizadas y la ayuda prestada siempre que ha sido necesario.

A mis compañeros y amigos de laboratorio, tanto a los que estaban cuando yo llegué, a los que han ido pasando, así como a los que dejo al terminar esta etapa. Merecen mención especial varios de ellos: María Ángeles por todos los conocimientos que me transmitió, sin ella muchos de los difíciles procesos que he tenido que realizar no hubieran sido posibles; Úrsula y Mapi por su ayuda en mi llegada al grupo y los buenos momentos compartidos; Sabrina por su caos y sus carreras por el laboratorio, Rebecca por su ayuda, y “revalorización” bioquímica del platino; Lorenzo por su tono “Marge”; Guille por ser el mejor vecino de campana; Dani por sus gritos y músicas raras; D. Campillo por nuestras risas en las bajadas de vidrio o nuestro “Comité de trabajos sucios”; Alberto por su inestimable ayuda con este trabajo, por nuestros inolvidables

viajes al “Sur”, por el resto de congresos y viajes de recreo... por nuestras jornadas gastronómicas, por nuestros jueves que tanto animaron el comienzo de esta tesis, por nuestras charlas de RMN...

A mis compañeros de la licenciatura, por esos duros y a la vez felices años que pasamos.

A mi grupo de amigos del insti por nuestros pequeños reencuentros que tantas risas y anécdotas nos aportan, y que espero que siempre sigan estando ahí.

A mi novia por todo su amor, apoyo y buenos momentos a su lado.

A mis padres y a mi hermana por todo su apoyo, cariño, ayuda y confianza que han depositado siempre en mí y que sin duda, han hecho posible que haya llegado hasta aquí.

A todos, Gracias.

Abreviaturas empleadas en esta Memoria:

CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfoxido
Me	Metilo
MeOH	Metanol
MTT	Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio
<i>m</i> -	<i>meta</i>
<i>o</i> -	<i>orto</i>
<i>p</i> -	<i>para</i>
Ph	fenilo
THF	Tetrahidrofurano

IR (Infrared Spectroscopy):

d	débil
f	fuerte
m	medio
v	frecuencia

MS (Mass spectrometry):

ESI	Electrospray ionization
DCTB	<i>trans</i> -2-[3-(4- <i>tert</i> -Butilfenil)-2-metil-2-propenilideno]malonitrilo
HRMS	High-resolution mass spectrometry
MALDI	Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization

RMN (Resonancia Magnetica Nuclear):

APT	Attached Proton Test
COSY	Correlation Spectroscopy
d	doblete
dd	doblete de dobletes
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
m	multiplete
s	singlete
s.a.	señal ancha
td	triplete de dobletes
δ	desplazamiento

Glosario

- Complejo *trans*-[PtCl₂(NCPh)₂] (**1a**)
- Complejo *trans*-[PtCl₂(NCCH₂CH₃)₂] (**1b**)
- Complejo *trans*-[PtCl₂(NCC₆H₄F)₂] (**1c**)
- Complejo *trans*-[PtCl₂(NCC₆H₄C(CH₃)₃)₂] (**1d**)
- Complejo *trans*-[PtCl₂(NCC₆H₃(CH₃)₂)₂] (**1e**)
- Complejo *trans*-[PtCl₂(NCC₆H₂(CH₃)₃)₂] (**1f**)
- Complejo [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOPh)₂(H₂O)] (**2a**)
- Complejo [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOCH₂CH₃)₂(H₂O)] (**2b**)
- Complejo [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOC₆H₄F)₂(H₂O)] (**2c**)
- Complejo [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOC₆H₄C(CH₃)₃)₂(H₂O)] (**2d**)
- Complejo [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOC₆H₃(CH₃)₂)₂(H₂O)] (**2e**)
- Complejo [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOC₆H₂(CH₃)₃)₂(H₂O)] (**2f**)
- Complejo [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOPh)₂(NH₃)] (**3**)
- Complejo [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOPh)₂(NH₂NH₂)] (**4**)
- Complejo [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOPh)₂(NH₂C(CH₃)₃)] (**5a**)
- Complejo [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOPh)₂(NH₂C₆H₄CH₃)] (**5b**)
- Complejo *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(NC₅H₄N(CH₃)₂)₂] (**6a**)
- Complejo *trans*-[Pt((NHCOPh)₂(NC₅H₄NH₂)₂)] (**6b**)
- Complejo *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(PPh₃)₂] (**7a**)
- Complejo *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(PBz₃)₂] (**7b**)
- Complejo *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(PPh₂C₆H₄CHO)₂] (**7c**)
- Complejo *trans*-[Pt(NHCOC₆H₄C(CH₃)₃)₂(PPh₃)₂] (**7d**)
- Complejo *trans*-[Pt(NHCOCH₂CH₃)₂(PPh₃)₂] (**7e**)
- Complejo *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(κ¹-P-P(Cy)₂CH₂P(Cy)₂)₂] (**8a**)
- Complejo *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(κ¹-P-P(Ph)₂CH₂P(Ph)₂)₂] (**8b**)
- Complejo *cis*-[Pt(NHCOPh)₂(κ²-P,P-P(Ph)₂CH₂CH₂P(Ph)₂)] (**9**)
- Complejo [Pt(κ²-P,P-P(Ph)₂CHCHP(Ph)₂)₂]Cl₂ (**10**)
- Complejo *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(CNC(CH₃)₃)₂] (**11**)
- Complejo [NBu₄][PtCl₂(NHCOPh)₂(H₂O)] (**12a**)
- Complejo [NBu₄][PtClBr₂(NHCOPh)₂(H₂O)] (**12b**)

- Complejo $[\text{NBu}_4][\text{PtCl}_3(\text{NHCOPh})_2(\text{H}_2\text{O})]$ (**12c**)
- Complejo $[\text{NBu}_4] \text{ trans-}[\text{PtCl}(\text{SO}_3)(\text{NHC}(\text{OH})\text{Ph})_2]$ (**13**)
- Complejo $[\text{Pt}(\text{NHCOPh})(\kappa^3\text{-P,N,C-P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]$ (**14**)
- Complejo $[\text{Pt}(\text{NHC}(\text{OH})\text{Ph})(\kappa^3\text{-P,N,C-P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)][\text{BF}_4]$ (**15a**)
- Complejo $[\text{Pt}(\text{z-NHC}(\text{OCH}_3)\text{Ph})(\kappa^3\text{-P,N,C-P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)][\text{BF}_4]$ (**15b**)
- Complejo $\text{cis-}[\text{PtBr}_2(\kappa^2\text{-P,N-P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_5)]$ (**16a**)
- Complejo $\text{cis-}[\text{PtCl}_2(\kappa^2\text{-P,N-P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_5)]$ (**16b**)
- Complejo $[\text{PtBr}(\kappa^3\text{-P,N,C-P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]$ (**17a**)
- Complejo $[\text{PtCl}(\kappa^3\text{-P,N,C-P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]$ (**17b**)
- Complejo $[\text{Pt}(\text{PPh}_3)(\kappa^3\text{-P,N,C-P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)][\text{BF}_4]$ (**18a**)
- Complejo $[\text{Pt}(\text{NCCH}_3)(\kappa^3\text{-P,N,C-P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)][\text{BF}_4]$ (**18b**)
- Complejo $[\text{Pt}(\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3)(\kappa^3\text{-P,N,C-P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)][\text{ClO}_4]$ (**19a**)
- Complejo $[\text{Pt}(\text{NCPh})(\kappa^3\text{-P,N,C-P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)][\text{ClO}_4]$ (**19b**)
- Complejo $[\text{Pt}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)(\kappa^3\text{-P,N,C-P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]$ (**20**)
- Complejo $[\text{NBu}_4][\text{PtBr}(\kappa^3\text{-P,N,C-P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{NCOC}_6\text{H}_4)]$ (**21a**)
- Complejo $[\text{NBu}_4][\text{PtBr}(\kappa^3\text{-P,N,C-P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NCOC}_6\text{H}_4)]$ (**21b**)
- Complejo $[\text{NBu}_4][\text{PtBr}(\kappa^3\text{-P,N,C-P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NCOC}_6\text{H}_4)]$ (**21c**)

Introducción	3
Capítulo 1. Síntesis y caracterización de complejos de platino(II) con ligandos amidato	9
1.1 Evolución y uso de los complejos de tipo nitrilo. Síntesis de amidas y derivados. .	11
1.2 Síntesis y caracterización de complejos bisnitrilo.	13
1.3. Complejos con ligandos amidato.	18
Bibliografía.....	33
Capítulo 2. Reactividad de complejos de platino(II) con ligandos amidato.....	41
2.1. Proceso de sustitución con amoníaco (NH ₃)	44
2.2. Proceso de sustitución con hidrazina (NH ₂ NH ₂).....	52
2.3. Procesos de sustitución con ligandos de tipo amina.....	56
2.4. Procesos de sustitución con ligandos de tipo piridina	61
2.5. Procesos de sustitución con ligandos fosfano.....	67
2.6. Proceso de sustitución con isonitrilo.....	81
2.7. Procesos de oxidación de platino(II)	83
2.8. Proceso de inserción con dióxido de azufre (SO ₂).....	89
Bibliografía.....	105
Capítulo 3. Complejos de platino(II) con ligandos <i>pincer</i> PNC.....	113
3.1 Complejos con ligandos <i>pincer</i>	115
3.2 Complejo [Pt(NHCOPh)(κ ³ -P,N,C-P(Ph) ₂ C ₆ H ₄ CHNCOC ₆ H ₄)](14). Síntesis, caracterización, y estudio del mecanismo de reacción.....	122
3.3 Reactividad del complejo 14 frente a especies de carácter ácido.	132
3.4. Regeneración del sistema <i>pincer</i> , síntesis de complejos [PtX(κ ³ -P,N,C-P(Ph) ₂ C ₆ H ₄ CHNCOC ₆ H ₄)](17).....	143
3.5. Complejos <i>pincer</i> catiónicos [Pt(κ ³ -P,N,C-P(Ph) ₂ C ₆ H ₄ CHNCOC ₆ H ₄)]L ⁺	149
3.6. Síntesis y caracterización del complejo [Pt(OSO ₂ CF ₃)(κ ³ -P,N,C-P(Ph) ₂ C ₆ H ₄ CHNCOC ₆ H ₄)] (20).....	156
3.7 Complejos <i>pincer</i> aniónicos.....	158

Bibliografía.....	165
Capítulo 4. Estudio de propiedades antitumorales de complejos de platino	175
4.1 Causas y tratamiento del cáncer.....	178
4.2 Cisplatino y análogos.	179
4.3 Mecanismo de actuación de los complejos de platino	182
4.4 Diseño racional de complejos de platino.	182
4.5 Complejos para el estudio frente a células cancerígenas	185
4.6 Estudio de citotoxicidad mediante ensayos MTT.	182
4.7 Examen morfológico.....	196
4.8 Experimentos de citometría con células Jurkat.....	200
4.9 Efecto de los complejos de platino(II) sobre células de linfocitos.	210
Bibliografía.....	214
Experimental	223
E.1 Procedimientos generales y materiales	225
E.2. Síntesis y caracterización de complejos de platino	227
E.3. Detalles computacionales.....	275
E.4. Procedimientos bioquímicos	275
Bibliografía.....	278
Conclusiones.....	281

Introducción

En esta tesis doctoral se han tratado de alcanzar cuatro objetivos que se localizan en el ámbito de la química de la coordinación del platino. El primero se dirige a profundizar en el campo de los amidato complejos de platino(II) ya existentes, con objeto de incrementar la diversidad de este tipo de complejos y estudiar sus características estructurales. La segunda de las metas planteadas se basa en estudiar la reactividad de las especies indicadas frente a una variedad de ligandos lo suficientemente amplia que permita establecer conclusiones claras sobre los procesos de sustitución, oxidación e incluso de inserción de pequeñas moléculas. El tercer propósito de esta tesis se orienta a la creación de al menos un nuevo ligando quelato o *pincer* coordinado sobre el centro de platino mediante procesos de acoplamiento intramolecular. Posteriormente, se pretende estudiar la reactividad del nuevo complejo obtenido, así como las características y propiedades de los sintetizados a partir de él. El último de los objetivos planteados consiste en estudiar las propiedades antitumorales de los complejos obtenidos, desarrollando diversos análisis que permitan obtener datos de efectividad y selectividad de los mismos para considerar su utilidad de estos complejos en el tratamiento de algún tipo de cáncer.

Con el fin de exponer el trabajo de acuerdo a los objetivos planteados se divide esta memoria en cuatro capítulos. Los tres primeros se dedican a la síntesis de complejos de platino, su caracterización analítica y estructural. El cuarto capítulo se destina al estudio de las propiedades antitumorales de los complejos preparados en los capítulos anteriores.

Así, en el capítulo uno se describe la formación y caracterización de complejos mononucleares de platino (II) con ligandos de tipo nitrilo, sobre los cuales se llevan a cabo reacciones de ataque nucleofílico que proporcionan amidato complejos de platino (II). Además de la transformación de los ligandos nitrilo en amidato se produce la incorporación de una molécula de agua, que resulta un ligando clave tanto en la estabilización de estos complejos como en los posteriores estudios sobre su reactividad. La caracterización de estos complejos se lleva a cabo mediante técnicas de caracterización analíticas y estructurales, así como haciendo uso de cálculos teóricos,

lo que ha permitido evaluar las interacciones de hidrógeno que se establecen entre los ligandos amidato y el ligando acua.

En el segundo capítulo se estudia la reactividad de los complejos amidato frente a procesos de sustitución y oxidación. Por un lado, se llevan a cabo ensayos con el propósito de sustituir únicamente la molécula de agua, para lo cual se han utilizado ligandos N-dadores capaces de establecer enlaces de hidrógeno similares a los que forma el ligando acua. Por otro lado, se estudian procesos de sustitución de los ligandos cloruro y acua con ligandos clásicos como fosfanos mono y bidentados, piridinas e isocianuros. Estos ligandos sustituyen ambas moléculas, aunque los diferentes procedimientos necesarios para ello ponen de relieve la influencia del ligando entrante en las reacciones de sustitución. Adicionalmente, se describen reacciones de oxidación con halógenos que conducen a especies de platino (IV) que han sido completamente caracterizadas, tanto en estado sólido como en disolución, así como se han estudiado mediante cálculos teóricos. Teniendo en cuenta la participación del orbital d_{z^2} del platino en las reacciones de oxidación, se procede a un último procedimiento de inserción de dióxido de azufre mediado por la participación de la molécula de agua enlazada al platino y de dicho orbital d_{z^2} . De esta forma se consigue la hidratación controlada del dióxido de azufre, cuyo mecanismo de reacción redunda en la importancia de los enlaces de hidrógeno intramoleculares.

En el tercer capítulo se describen inicialmente diferentes métodos para la formación de complejos *pincer*. A partir de estos métodos se formula una propuesta de mecanismo de reacción para la formación de un complejo con un ligando *pincer* PNC, el cual surge por la condensación de un difenilfosfanobenzaldehído con un benzamidato. El análisis estructural por técnicas espectroscópicas y cálculos teóricos han mostrado que este complejo posee un grado de deslocalización electrónica significativo, en el que existen centros de carácter nucleofílico y electrofílico. Se ha estudiado la reactividad de los centros ricos y deficientes en densidad electrónica, obteniendo interesantes productos con los que llevar a cabo diversos procesos de sustitución del ligando auxiliar. Además, se ha conseguido establecer un

transformación reversible entre el sistema *pincer* y un fragmento quelato que puede ser de interés en diversos procesos, especialmente en los relacionados con la catálisis.

Finalmente, en el último capítulo se estudian las propiedades anticancerígenas de una amplia selección de los complejos previamente preparados frente a células HeLa y Jurkat. A lo largo de los estudios de tipo antiproliferativo y del tipo de muerte celular se ha ido cribando el número de complejos seleccionados para los estudios en función de los resultados obtenidos. Así se han encontrado dos complejos que presentan buenas propiedades antitumorales frente a las células ensayadas, y un importante grado de selectividad frente a las células sanas del mismo tejido.

Esta memoria se completa con dos apartados. El primero de ellos corresponde a la parte experimental donde se describen los métodos y equipos empleados en la caracterización de los complejos, y los ensayos de carácter bioquímico. Además, se detallan los procedimientos sintéticos para cada uno de los complejos preparados, así como su caracterización analítica y estructural. En el segundo de estos apartados se enumeran las conclusiones más importantes extraídas de todos los resultados obtenidos. Finalmente, los espectros de IR, RMN, tablas de datos cristalográficos, tablas de ensayos antiproliferativos e histogramas de muerte celular se recogen en los anexos.

Capítulo 1

Síntesis y Caracterización de Complejos de Platino(II) con Ligandos Amidato

1.1 Evolución y uso de los complejos de tipo nitrilo. Síntesis de amidas y derivados.

La química de los complejos metálicos que contienen ligandos de tipo nitrilo es amplia y conocida.¹ Los primeros complejos de platino del tipo $\text{PtCl}_2(\text{NCR})_2$ datan de 1907,² aunque los procesos descritos conllevaban largos tiempos de reacción y generaban pobres rendimientos. Posteriormente, Kharasch consiguió un buen procedimiento para la síntesis de los complejos análogos de paladio.³ Los productos obtenidos resultaban ser mezclas poco definidas de los isómeros *cis* y *trans*, los cuales se pueden separar mediante columna cromatográfica⁴ o cristalización fraccionada⁵ aprovechando su diferente polaridad.

Este tipo de complejos resultan adecuados para la síntesis de nuevas especies mediante procesos de sustitución, dado que los nitrilos son ligandos relativamente lábiles y fácilmente desplazables. Sin embargo, su interés principal surge de su aplicación en procesos de hidratación de nitrilos para dar lugar a amidas. Las amidas son especies químicas de gran importancia que son utilizadas industrialmente para la preparación de lubricantes, aditivos para detergentes, estabilizantes químicos y también como monómeros (ej. acrilamida) para la fabricación de polímeros.⁶

Los procesos clásicos de protonación o alquilación para la formación de amidas requieren de drásticas condiciones de trabajo, con catálisis ácidas o básicas, y dan lugar a rendimientos bajos.⁷ Además debe evitarse la posible reacción de hidrólisis de las amidas, que consumiría el producto deseado para formar los ácidos carboxílicos correspondientes, siendo esta segunda reacción mucho más rápida que la de hidratación de nitrilos. Para mejorar estos procesos se ha estudiado el empleo de catalizadores de metales de transición que permitan suavizar las condiciones de reacción.^{1b,8} La coordinación de un nitrilo a un centro metálico aumenta su reactividad al hacer los enlaces $\text{C}\equiv\text{N}$ más susceptibles de reaccionar. Además, la diversidad de metales y de estados de oxidación posibles ha permitido desarrollar diferentes procesos de adición electrofílica, nucleofílica o cicloadiciones, con los que obtener una amplia variedad de nuevas especies de interés.⁹ De estos procesos sobresalen los que se llevan a cabo con reactivos de carácter nucleofílico tales como alcóxidos, hidróxido

o aminas, que generan complejos con ligandos iminoéter, amidato, amidino⁸ y por supuesto a la formación de amidas.

En nuestro caso, el interés por obtener complejos del tipo $[\text{PtCl}_2(\text{NCR})_2]$ como productos de partida radica en ensayar ataques nucleofílicos sobre el triple enlace $\text{C}\equiv\text{N}$, con objeto de proceder a la síntesis de amidato-complejos de platino(II). Este tipo de complejos pueden ser intermedios en la síntesis de amidas, mediante hidratación de nitrilos, como se ha observado con complejos de paladio,¹⁰ hierro,¹¹ rodio,¹² osmio,¹³ rutenio,¹⁴ y oro¹⁵ además de platino.¹⁶ Como se puede comprobar, la conversión con estos metales se lleva a cabo a través de agentes nucleofílicos como los grupos hidróxido o moléculas de agua, cuyas adiciones pueden ser de carácter intra- e intermolecular sobre nitrilos coordinados, y en unas condiciones mucho más suaves que las necesarias sin la mediación del metal.

Aparte del interés de estas especies en la conversión de nitrilos a amidas, complejos con ligandos amidato son relevantes por su posible aplicación como agentes antitumorales. De hecho, algunos derivados con ligandos relacionados como los iminoéteres han mostrado una actividad anticancerígena destacable frente a una amplia variedad de líneas tumorales,¹⁷ entre ellas algunas resistentes a fármacos clásicos como el *cis*-platino. Hay que remarcar además que algunos de los fármacos usados actualmente en el tratamiento de tumores¹⁸ (figura 1.1) presentan grupos carbonilo en su estructura, lo que sugiere que complejos con grupos amidato podrían ser aplicables también como agentes antitumorales.

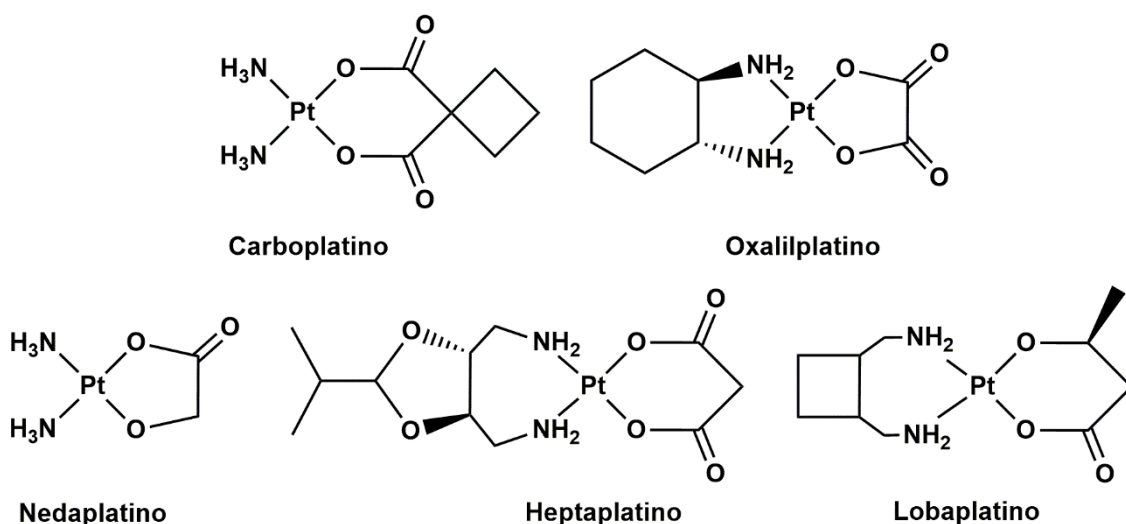


Figura 1.1. Fármacos de platino con grupos carbonilo en su estructura que se usan actualmente como agentes antitumorales

1.2 Síntesis y caracterización de complejos bisnitrilo.

Los ligandos nitrilo son especies fundamentalmente σ dadoras. Su coordinación a centros metálicos (figura 1.2) se produce, en la mayor parte de los casos, mediante un enlace σ terminal a través del par de electrones libres del nitrógeno (coordinación $\kappa^1\text{-N}$), lo que provoca un ligero incremento de la frecuencia de vibración $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ respecto de los nitrilos libres.^{1b} En pocos casos la coordinación del nitrilo tiene lugar mediante un enlace π (coordinación $\kappa^2\text{-N,C}$), y ésta se encuentra frecuentemente acompañada de una marcada disminución de la frecuencia de vibración $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$.^{1b,19} El último modo de coordinación (coordinación $\mu\text{-}\kappa^1\text{-N}, \kappa^2\text{-N,C}$) es también poco habitual y se observa en complejos polinucleares en los que el nitrilo se enlaza de modo σ a uno de los metales y de modo π al otro con cambios poco significativos en las frecuencias de vibración.^{1b, 20}

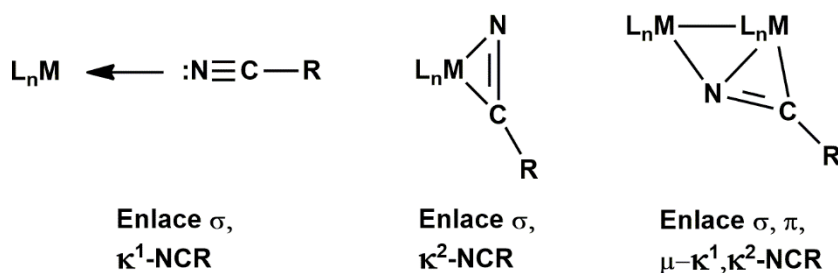
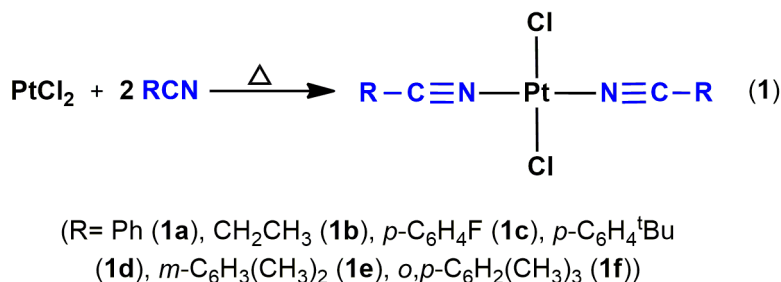


Figura 1.2. Posibles modos de coordinación de los nitrilos a centros metálicos.

1.2.1. Reacción de PtCl₂ con ligandos de tipo nitrilo.

La coordinación que se produce en nuestro caso es de tipo $\kappa^1\text{-N}$, obteniéndose complejos neutros de estequiometría PtCl₂(NCR)₂. Este tipo de complejos fueron sintetizados de forma muy similar en todos los casos partiendo de PtCl₂ y el correspondiente nitrilo en exceso y a reflujo durante varias horas (reacción 1). Durante el proceso la suspensión cambia gradualmente de color de marrón a amarillo claro, momento en el cual se enfría la reacción hasta temperatura ambiente y se obtiene el complejo deseado en estado sólido. Este procedimiento ha sido previamente descrito en la síntesis del complejo **1a**.^{4, 5} Estudios previos han demostrado que las especies cinéticas son los isómeros *cis*-, mientras que en condiciones de control termodinámico los complejos favorecidos son los *trans*-, aunque ambas especies presentan datos espectroscópicos casi idénticos. Así, podemos esperar que en nuestras condiciones de trabajo los isómeros obtenidos de forma mayoritaria sean los derivados *trans*-.



Cuando el nitrilo es líquido a temperatura ambiente (R= Ph (**1a**), CH₂CH₃ (**1b**), *p*-C₆H₄^tBu (**1d**)), éste actúa simultáneamente como reactivo y como disolvente mientras que, cuando es sólido (R= *p*-C₆H₄F (**1c**), *m*-C₆H₃(CH₃)₂ (**1e**), *o,p*-C₆H₂(CH₃)₃ (**1f**)), se requiere emplear disolventes de alto punto de ebullición como tolueno a la temperatura de reflujo, lo que contribuye a aumentar la velocidad de reacción. A pesar de haber optimizado las condiciones para favorecer el proceso, los rendimientos obtenidos para algunos de estos complejos bisnitrilo no son elevados (tabla 1.1) y el tiempo de reacción varía en función de la capacidad dadora de los nitrilos empleados, encontrándose que los nitrilos más dadores precisan tiempos de reacción más cortos.

Tabla 1.1. Tiempo, temperatura y rendimiento de reacción en la obtención de $[\text{PtCl}_2(\text{NCR})_2]$ ($\text{R} = \text{Ph}$ (**1a**), CH_2CH_3 (**1b**), $\text{C}_6\text{H}_2\text{F}_3$ (**1c**), $p\text{-C}_6\text{H}_4^t\text{Bu}$ (**1d**), $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$ (**1e**), $\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ (**1f**)).

Complejo	Tiempo (horas)	Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	Rendimiento (%)
1a	4	180	75
1b	2	97	54
1c	7	111	52
1d	4	111	77
1e	6	111	76
1f	4	111	83

1.2.1 Caracterización de los complejos *trans*- $[\text{PtCl}_2(\text{NCR})_2]$ (**1a-1f**).

Los complejos **1a-1f** se han caracterizado empleando las técnicas habituales, como son espectroscopia de infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear (RMN), espectrometría de masas, y difracción de rayos X. Entre las absorciones más destacables que muestran los espectros de IR de estos complejos cabe destacar la banda correspondiente a la vibración de tensión $\nu(\text{Pt-Cl})$, que suele aparecer entre $350\text{-}300\text{ cm}^{-1}$, así como la absorción, generalmente débil, correspondiente al triple enlace $\text{C}\equiv\text{N}$, que aparece entre $2320\text{-}2280\text{ cm}^{-1}$.^{4, 5} Ello supone un incremento de entre $40\text{-}100\text{ cm}^{-1}$ respecto a las absorciones observadas para estas vibraciones en los nitrilos libres (tabla 1.2). Como se puede ver hay ligeras variaciones debido al efecto del sustituyente orgánico de forma que, cuanto más dador es este, mayor es la frecuencia de la vibración de tensión que presenta el enlace $\text{C}\equiv\text{N}$ del nitrilo. Sin embargo la determinación inequívoca de la isomería de los complejos bis-nitrilo obtenidos sobre la base de estos datos no es posible, debido a las pequeñas diferencias existentes entre las bandas de infrarrojo de los respectivos isómeros.

Tabla 1.2. Absorciones de vibración más importantes de los bisnitrilo complejos.

Complejo	Vibración de tensión $\nu(\text{Pt-Cl})(\text{cm}^{-1})$	Vibración de tensión $\nu(\text{C}\equiv\text{N})(\text{cm}^{-1})$	Vibración de tensión sin coordinar $\nu(\text{C}\equiv\text{N})(\text{cm}^{-1})$
1a	341	2284	2230
1b	343	2317	2222
1c	334	2291	2231
1d	326	2280	2245
1e	325	2292	2229
1f	337	2279	2215

En relación a los espectros de ^1H -RMN de los complejos **1a-1f**, conviene indicar que todos los ligandos nitrilo son química y magnéticamente equivalentes entre sí, sin poder aportar información sobre la isomería de los complejos. Las señales de los nitrilos coordinados presentan muy ligeras variaciones de desplazamiento químico respecto al ligando libre, puesto que la coordinación al centro metálico afecta fundamentalmente al triple enlace $\text{C}\equiv\text{N}$ pero no alcanza a la cadena orgánica. Por otro lado, la caracterización de todos los complejos bisnitrilo obtenidos por espectrometría de masas revela un patrón común en la fragmentación de dichos complejos, produciéndose en todos los casos la pérdida de un ligando cloruro y la generación del catión $[\text{PtCl}(\text{NCR})_2]^+$, que se estabiliza por la matriz DCTB (trans-2-[3-(4-*terc*-butilfenil)-2-metil-2-propenilideno]malononitrilo).

Se ha conseguido obtener monocristales aptos para el estudio por difracción de rayos X de los complejos **1a-1e**. La determinación estructural muestra que todos los complejos de platino(II) presentan una geometría plano cuadrada casi perfecta (figura 1.3). Hay que hacer especial hincapié en la geometría de las estructuras cristalinas obtenidas porque en ellas todos los complejos muestran una disposición *trans*-, algo que no se había podido determinar mediante el resto de técnicas analíticas. Respecto a las distancias y ángulos de enlace, se muestra en la tabla 1.3 que los ángulos en torno al centro de platino, Cl-Pt-Cl y N-Pt-N , son prácticamente idénticos, con ángulos de 180° , y las distancias para los enlaces Pt-N y Pt-Cl se encuentran en torno a 1.95-1.96 Å entre 2.29-2.30 Å, respectivamente. Estos valores entran dentro de los valores típicos en la coordinación de este tipo de ligandos.²¹ Respecto a las distancias del enlace triple $\text{C}\equiv\text{N}$, se han hallado valores en el rango de 1.12 a 1.15 Å, también de acorde a los valores esperados.²¹

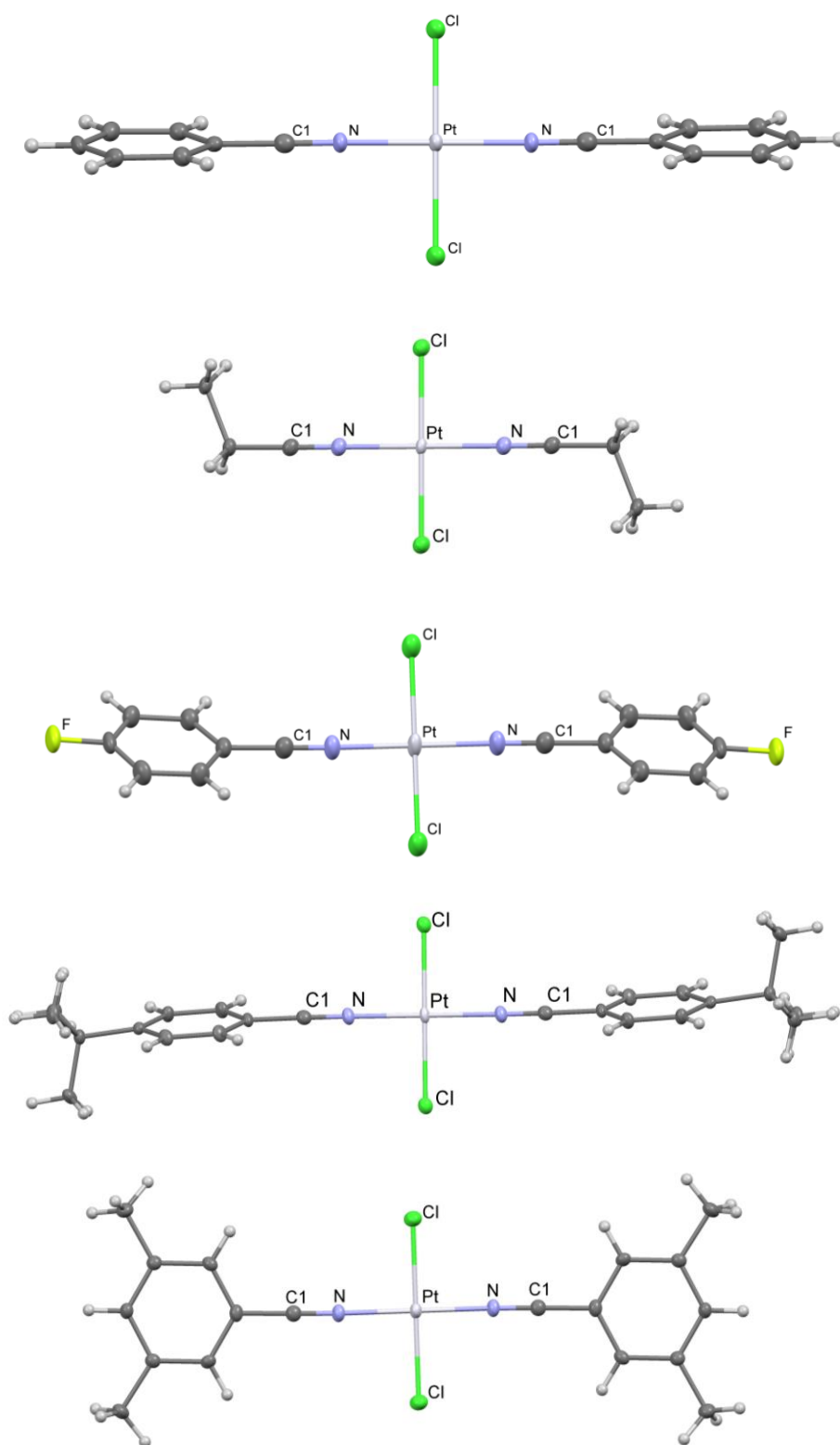


Figura 1.3. Estructura molecular de los complejos *trans*-[PtCl₂(NCPh)₂] (**1a**), *trans*-[PtCl₂(NCCH₂CH₃)₂] (**1b**), *trans*-[PtCl₂(NCC₆H₄F)₂] (**1c**), *trans*-[PtCl₂(NCC₆H₄C(CH₃)₃)₂] (**1d**), y *trans*-[PtCl₂(NCC₆H₃(CH₃)₂)₂] (**1e**).

Tabla 1.3. Distancias y ángulos de enlace más significativos de los complejos *trans*-[PtCl₂(NCPH)₂] (**1a**), *trans*-[PtCl₂(NCCH₂CH₃)₂] (**1b**), *trans*-[PtCl₂(NCC₆H₄F)₂] (**1c**), *trans*-[PtCl₂(NCC₆H₄C(CH₃)₃)₂] (**1d**), *trans*-[PtCl₂(NCC₆H₃(CH₃)₂)₂] (**1e**).

Distancias de enlace (Å)					
Enlace	Complejo 1a	Complejo 1b	Complejo 1c	Complejo 1d	Complejo 1e
Pt-N	1.954(2)	1.953(2)	1.9534(19)	1.9535(19)	1.955(3)
Pt-Cl	2.2963(9)	2.2939(5)	2.2976(6)	2.3021(6)	2.2955(10)
N-C1	1.1364(4)	1.144(3)	1.135(3)	1.134(3)	1.126 (6)
Ángulos de enlace (°)					
Enlace	Complejo 1a	Complejo 1b	Complejo 1c	Complejo 1d	Complejo 1e
N-Pt-N	180	180.0(8)	180.00(10)	180	180
Cl-Pt-Cl	180	180	180.0	180	180
Pt-N-C1	178.5(3)	179.7(2)	178.8(2)	179.0(2)	175.6 (3)

1.3. Complejos con ligandos amidato.

Aunque la existencia de complejos de platino de coloración azul intensa que previsiblemente contienen ligandos de tipo amidato²² se conoce desde principios del siglo XX, no fue hasta los años 70 cuando esta química despertó un elevado interés, y se describieron y caracterizaron una serie de complejos tetranucleares de platino con ligandos amidato actuando de puente entre los átomos metálicos.²³ Más recientemente, algunos intentos de ampliar el número de complejos de este tipo de complejos han dado lugar a complejos octanucleares de platino,²⁴ y cadenas infinitas de átomos de platino con grupos carboxilato puente²⁵ o cadenas infinitas de sistemas homobimetálicos de Pt-Pt y Rh-Rh combinados entre sí y que contienen pares de grupos pivalamidato y tricloroacetamidato puente, respectivamente.²⁶

Sin embargo, no se obtuvieron complejos mononucleares de platino con ligandos amidato hasta los años 90. Estos complejos fueron preparados por hidrólisis básica de los correspondientes fragmentos *cis*-Pt(N≡CR)₂.^{21,27} De forma simultánea se obtuvieron distintos cloro-iminoéter complejos de platino(II) neutros, de estequiometría *cis*-[PtCl₂(NH(COR)Me)₂] (R= Me, Et, ⁱPr), donde el ligando iminoéter se generaba como consecuencia de la adición de una molécula de alcohol (ROH) al triple enlace C≡N del ligando nitrilo mediante un proceso catalizado por medio básico (Figura 1.4a).²⁸

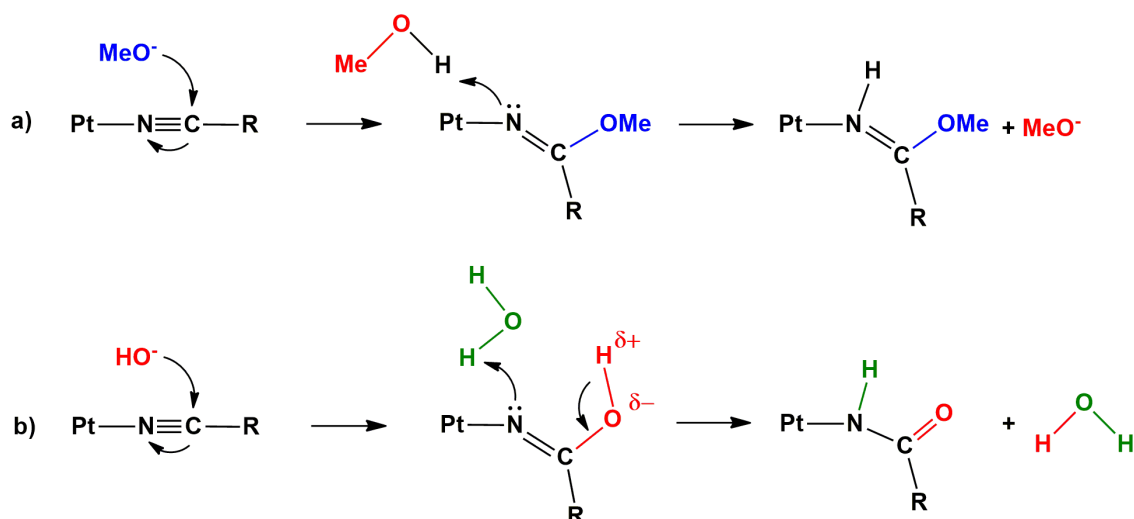


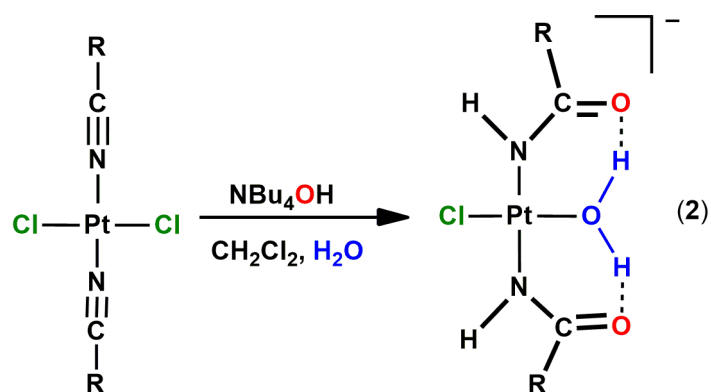
Figura 1.4. Formación de ligandos de tipo iminoéter (a) y benzamidato (b).

Posteriormente, Natile y colaboradores estudiaron la actividad antitumoral de este tipo de complejos con ligandos iminoéter mediante ensayos tanto *in vitro* como *in vivo*, con buenos resultados.²⁹ Ello sirvió para demostrar por primera vez cómo los complejos de platino con geometría *trans*- también podían ser de utilidad en el tratamiento de pacientes con cáncer.^{29, 30} Los estudios citados permitieron comprobar la capacidad de estos complejos para unirse al ADN de células cancerígenas, inhibiendo la división celular de las mismas, por lo que resultan activos frente a diversos tipos de agentes tumorales, mejorando incluso los resultados que presentan conocidos anticancerígenos como el *cis*-platino o el oxalil-platino y con menores efectos secundarios.³¹

A nivel sintético, estos mismos autores consiguieron obtener amidato derivados como por ejemplo $[\text{K}_2]\text{trans}-[\text{PtCl}_2(\text{NHCOPh})_2]$, a partir de los diclorobisnitrilo complejos y utilizando bases fuertes (KOH) en disolventes poco polares como diclorometano. Por el contrario, se conocen menos ejemplos de amidato complejos de platino(IV). Entre ellos hay que citar un acetamidato derivado, preparado por simple exposición a la humedad ambiental del nitrilo complejo de platino(IV).³²

1.3.1. Reactividad de los complejos *trans*-[PtCl₂(NCR)₂] frente al grupo OH⁻.

Gracias a los estudios previos sobre los procesos de ataque nucleofílico a los nitrilos coordinados se conoce que estas reacciones son versátiles, pudiéndose obtener un complejo u otro en función del disolvente y el nucleófilo empleado. En nuestro caso se han sintetizado complejos con ligandos amidato, lo que supone disponer de especies que contienen ligandos potencialmente didentados y que pueden presentar cierta deslocalización electrónica. En esta reacción se parte de los complejos cloronitrilo de platino(II) previamente preparados y dos equivalentes de hidróxido de tetrabutilamonio (NBu₄OH) en diclorometano, en condiciones de presión y temperatura ambiente (reacción 2), con lo que se generan los correspondientes ligandos amidato. Estos ligandos poseen carácter aniónico y junto con un cloruro no desplazado y un ligando acua incorporado, dan lugar a un complejo de platino(II) monoaniónico. La sustitución de uno de los ligandos cloruro por el ligando acua se ha de producir de forma simultánea a la formación de los ligandos amidato, ya que la reacción parece transcurrir en una sola etapa



R= Ph (**2a**), CH₂CH₃ (**2b**), *p*-C₆H₄F (**2c**),
p-C₆H₄^tBu (**2d**), *m*-C₆H₃(CH₃)₂ (**2e**), *o,p*-C₆H₂(CH₃)₃ (**2f**)

Es conveniente destacar que cuando se intenta llevar a cabo el proceso en ausencia de agua no se consigue obtener el complejo esperado con dos ligandos cloruro y dos benzamidatos, sino que se observan procesos de descomposición. Ello sugiere que la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares con los átomos de oxígeno de los ligandos benzamidato es clave en la estabilización del complejo obtenido. Esta estabilización es habitual cuando hay ligandos próximos entre sí con

capacidad para establecer este tipo de interacciones, independientemente del metal al que estén coordinados.³³

El mecanismo de reacción propuesto para la obtención de estos complejos se inicia con el ataque nucleofílico del grupo OH^- al triple enlace $\text{N}\equiv\text{C}$. Esto va seguido de un proceso, que debe de ocurrir de forma simultánea, en el que se produce la pérdida del protón unido a un oxígeno y la incorporación de otro protón sobre el átomo de nitrógeno, proceso que debe resultar facilitado por la participación de una molécula de agua libre (figura 1.4b). Este mecanismo está de acuerdo con otros mecanismos de hidratación de nitrilos sobre complejos de rutenio, en los que el ataque intra- o intermolecular de moléculas de agua sobre ligandos nitrilo coordinados al metal da lugar a carboxamidatos, a través de etapas intermedias en las que participan enlaces de hidrógeno.³⁴

El ataque nucleofílico que ha tenido lugar sobre el ligando nitrilo es análogo a los descritos por Natile y colaboradores.^{21,27a,27c,27e,27f} Sin embargo, la estabilización de los complejos mixtos cloro-agua, **2a-2f**, contrasta con los complejos descritos y aislados por estos investigadores (figura 1.5), que consiguieron preparar dicloruro complejos como $[\text{K}_2]\text{trans}[\text{PtCl}_2(\text{NHCOPh})_2]$, a partir de los precursores diclorobisnitrilo de platino y por tratamiento con KOH en diclorometano. La posterior protonación del benzamidato derivado con ácido clorhídrico condujo a la especie neutra $\text{trans}[\text{PtCl}_2(\text{NHC(OH)Ph})_2]$, que permitió la sustitución de los dos ligandos cloruro por grupos hidróxido mediante tratamiento con exceso de base fuerte. Finalmente, la disolución de los dihidroxicomplejos $[\text{K}_2]\text{trans}[\text{Pt(OH)}_2(\text{NHC(OH)R})_2]$ en agua y su neutralización posterior con ácido nítrico produjo la transferencia del átomo de hidrógeno de los grupos iminoalcohol a los grupos hidróxido, lo que formalmente supone obtener los diacuacomplejos neutros $\text{trans}[\text{Pt(NHCOR)}_2(\text{OH}_2)_2]$ con regeneración simultánea de los dos grupos amidato.^{21,27a,27c,27e,27f}

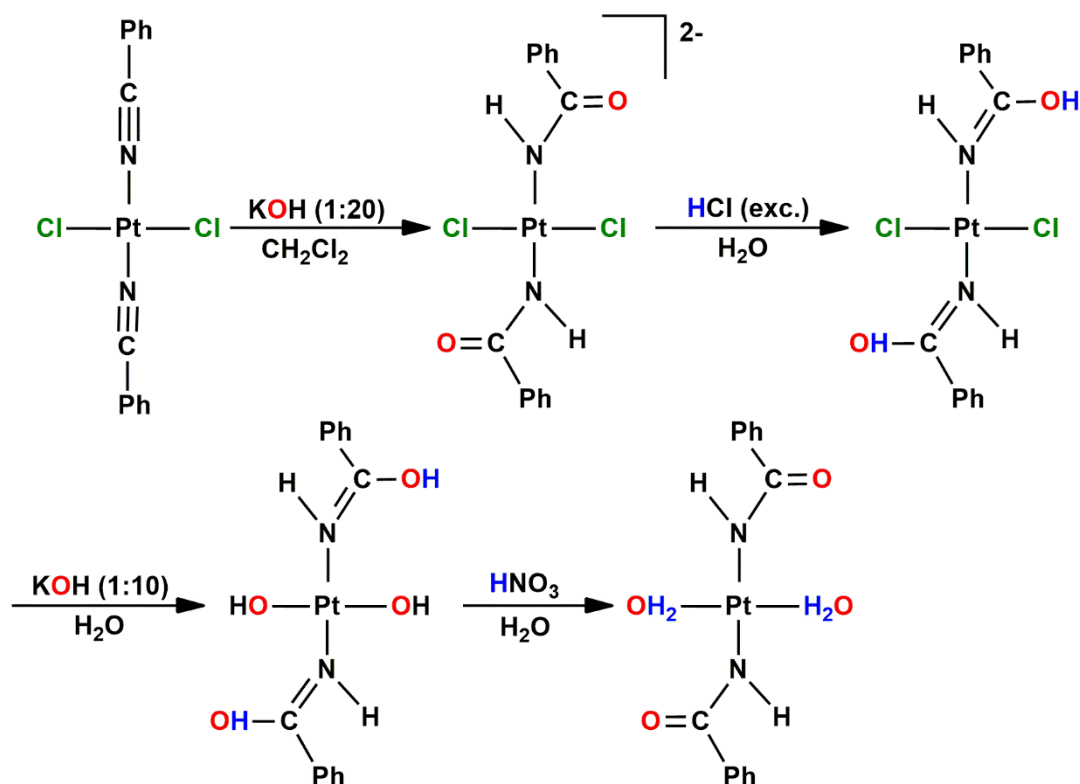


Figura 1.5. Reacciones y complejos obtenidos por Natile y colaboradores.^{21,27a,27c,27e,27f}

La principal diferencia entre nuestras reacciones y las descritas por Natile radica en el uso de bases diferentes. Así, la utilización en nuestro caso de hidróxido de tetrabutilamonio supone añadir en el medio un catión con una acidez de Lewis inferior a la de los cationes alcalinos, lo que parece favorecer el establecimiento de los enlaces de hidrógeno que estabilizan el complejo **2a**, impidiendo por tanto la formación de un derivado dianiónico de fórmula (NBu₄)₂[*trans*-Pt(NHCOPh)₂Cl₂]. Para confirmar dicha hipótesis se ha realizado de forma paralela, en las mismas condiciones, el tratamiento de tres disoluciones del complejo **1a** con tres bases diferentes, NBu₄OH, KOH y NMe₄OH. Los resultados obtenidos están de acuerdo con la hipótesis de partida, ya que las reacciones con las dos bases de los dos cationes orgánicos conducen a la formación del complejo **2a**, mientras que con la sal de potasio se obtiene el derivado previamente descrito por Natile.

1.3.2. Caracterización de los complejos $[\text{NBu}_4]\text{trans-}[\text{PtCl}(\text{NHCOR})_2(\text{H}_2\text{O})]$.

La caracterización de los amidato complejos mediante espectroscopia de infrarrojo permite observar notables diferencias frente a los complejos de partida, con varias bandas significativas que reflejan la reacción ocurrida (figura 1.6). En primer lugar, se aprecia la ausencia de la banda propia del nitrilo en torno a $2220\text{--}2280\text{ cm}^{-1}$ y la aparición de dos bandas intensas entre 1600 y 1560 cm^{-1} , correspondientes a las vibraciones de tensión de los enlaces CO y CN de los ligandos amidato (pudiendo estar superpuestas para los complejos **2b** y **2e**, para los que se observa una única banda). Estos valores de frecuencias demuestran la existencia de una deslocalización electrónica significativa entre ambos enlaces. Además, se observan las bandas correspondientes a las vibraciones de tensión $\nu(\text{N-H})$ y $\nu(\text{O-H})$ en torno a $3400\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$, y la banda correspondiente a la vibración de tensión $\nu(\text{Pt-Cl})$, que confirma la presencia de al menos uno de los ligandos cloruro del complejo de partida. Finalmente se observan las absorciones asignables al catión tetrabutilamonio a 882 y 736 cm^{-1} que indican el carácter aniónico del complejo.

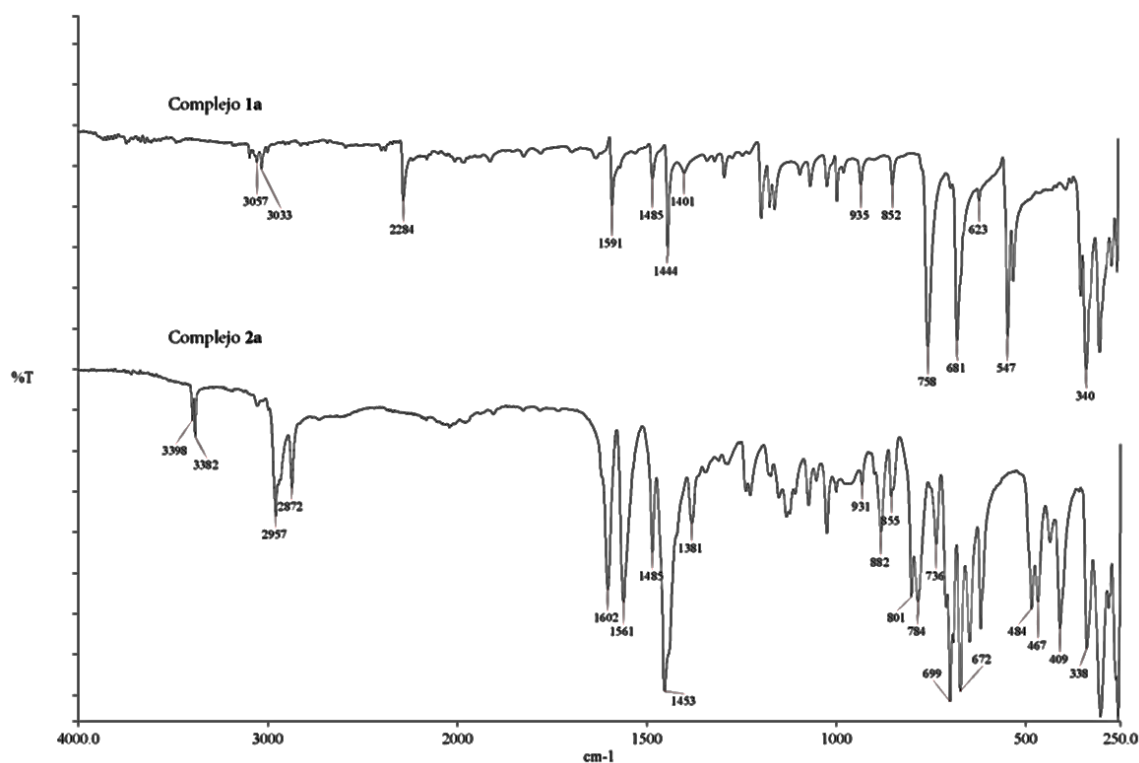


Figura 1.6. Espectros de IR de los complejos **1a** y **2a**.

Por otra parte, en el espectro de ^1H -RMN a temperatura ambiente en diclorometano- d_2 (figura 1.7) aparecen, además de las señales esperadas para el catión tetrabutilamonio, las señales correspondientes a los grupos orgánicos de los ligandos amidatos de cada complejo, como un único conjunto de señales. Ello indica que, en disolución a temperatura ambiente, ambos ligandos amidato son química y magnéticamente equivalentes, remarcando la simetría del complejo en torno al eje O-Pt-Cl. Se observan también dos señales anchas a en torno a 12.35 y 5.90 ppm, que integran por dos átomos de hidrógeno cada una. La primera de ellas corresponde a los protones del ligando acua y la segunda, a los protones unidos a átomos de nitrógeno del ligando amidato. Esta asignación se ha confirmado mediante un experimento ^1H , ^{15}N -HMQC, en el que se puede observar el acoplamiento H-N (figura 1.8).

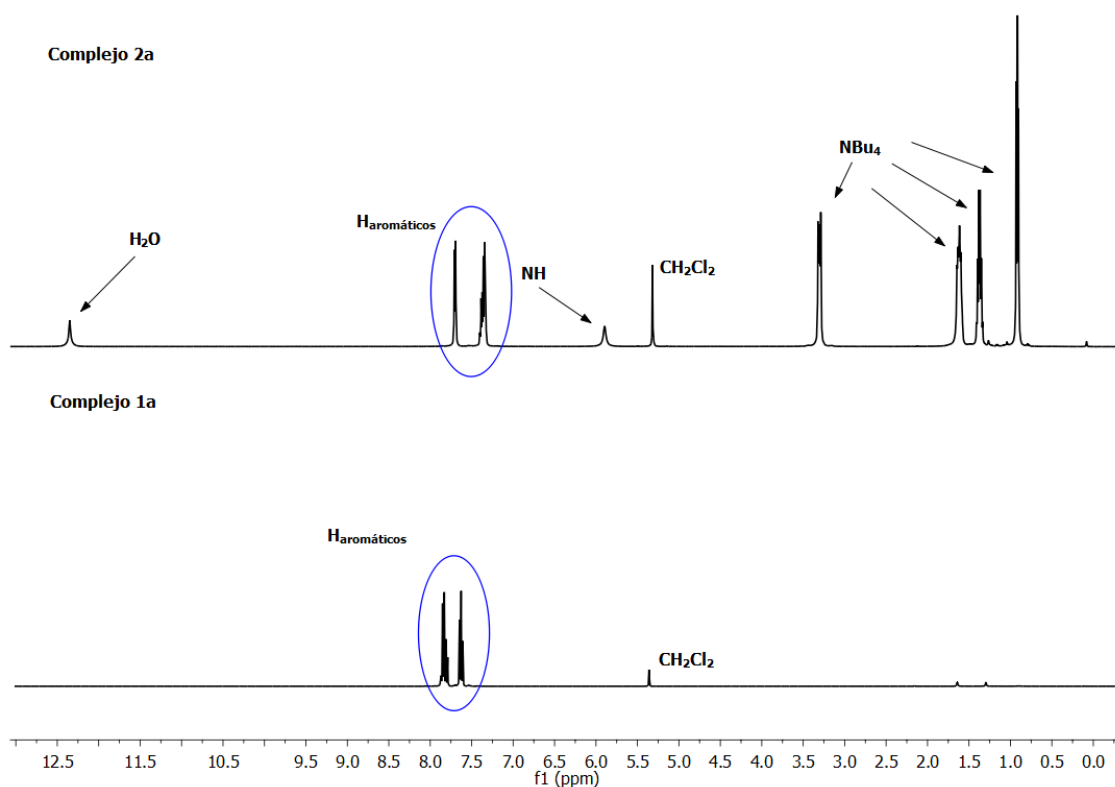


Figura 1.7. Espectros de ^1H -RMN de los complejos **2a** y **1a**.

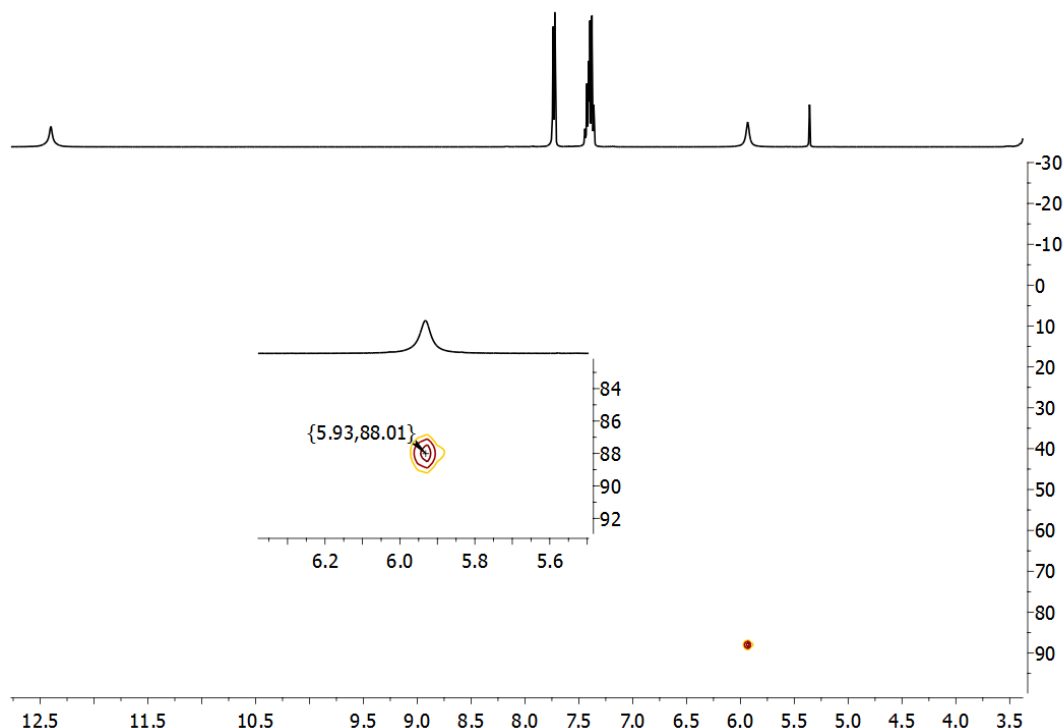


Figura 1.8. Espectro bidimensional ^1H , ^{15}N -HMQC del complejo $[\text{NBu}_4]\text{trans-}[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{H}_2\text{O})]$ (**2a**) y ampliación.

La espectrometría de masas ha permitido encontrar el ión molecular $[\text{Pt}(\text{NHCOR})_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]^-$ y el fragmento $[\text{Pt}(\text{NHCOR})_2\text{H}]^-$ resultante de la pérdida de los ligandos cloruro y agua, mediante técnicas de electrospray (ESI-) y electrospray de alta resolución (HRMS-). Por otro lado, se han obtenido monocristales aptos para el estudio por difracción de rayos X de los complejos **2a**, **2e**, y **2f**. Los datos relativos a la toma de muestra se recogen en el anexo A.2. En todas las estructuras (figura 1.9) se puede apreciar que se trata de complejos de platino(II) con geometría plano cuadrada, donde los ángulos de enlace de los ligandos en *cis* presentan valores muy próximos a 90° y los ángulos formados entre los átomos N1-Pt-N2 y Cl1-Pt-O3 son próximos a 180° (tabla 1.4). Los valores de las distancias Pt-N y Pt-O son similares entre sí y más cortas que la Pt-Cl, aunque todas dentro de los respectivos rangos encontrados en otros complejos de platino(II).^{21,35} En particular, las distancias de enlace Pt-N son similares a las encontradas en otros complejos de platino(II) con ligandos N-dadores aniónicos.^{26, 42} Es interesante comentar los ángulos de torsión observados en los ligandos amidato aromáticos. En los complejos **2a** y **2e** estos ángulos demuestran que la planaridad afecta también al enlace entre el carbono carbonílico y el carbono ipso del anillo

aromático con unos ángulos de torsión de 170.4° y 170.8° , respectivamente. Sin embargo, en el complejo **2f** se observa un ángulo de torsión de 93.4° por lo que se puede afirmar que dichos átomos pertenecen a diferentes planos, lo que implica que los sustituyentes metílicos en posición *orto* causan cambios en la planaridad de los complejos.

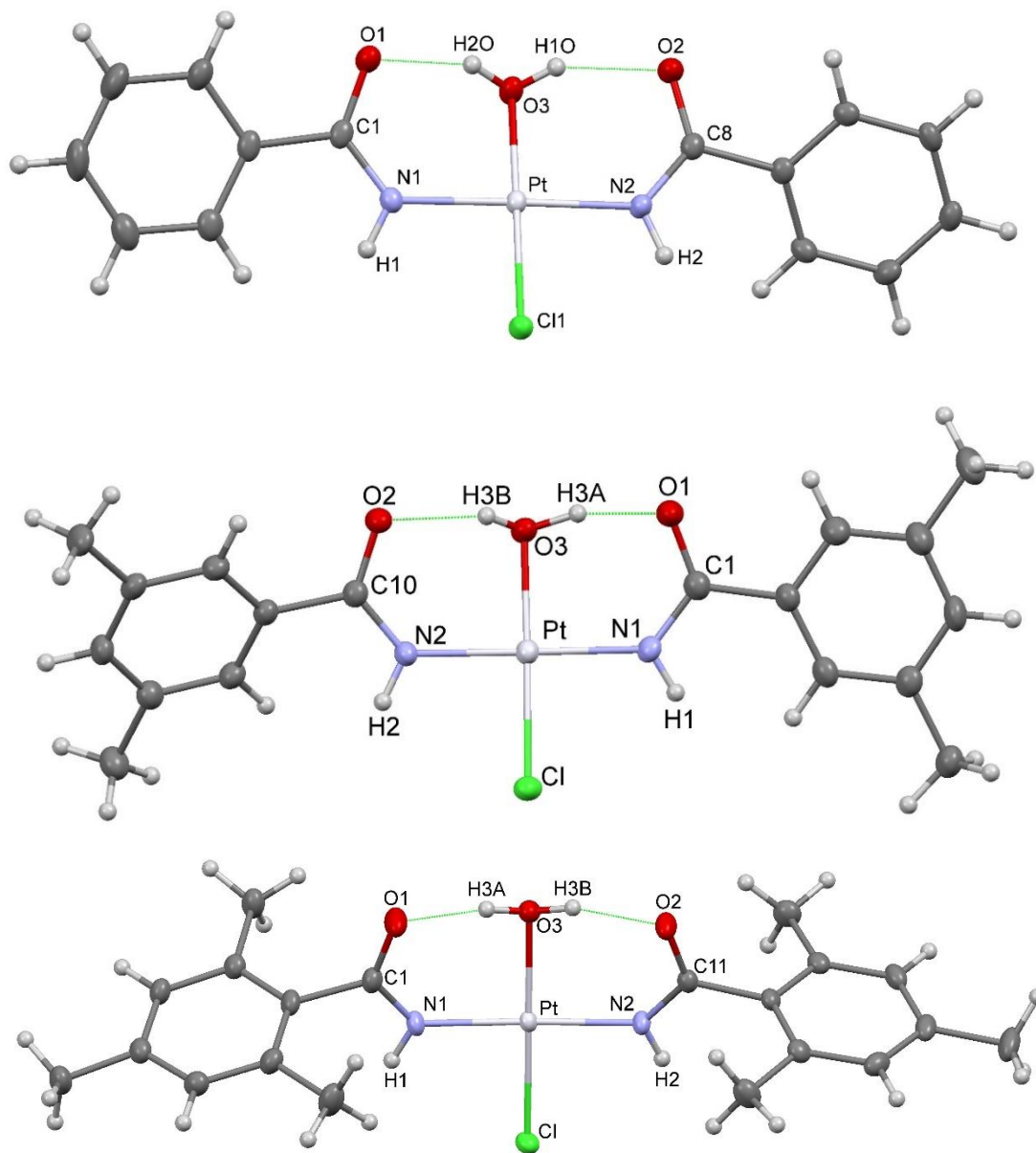


Figura 1.9. Estructura molecular de los complejos $[\text{NBu}_4]\text{trans-}[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{H}_2\text{O})]$ (**2a**), $[\text{NBu}_4]\text{trans-}[\text{PtCl}(\text{NHCOC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2)_2(\text{H}_2\text{O})]$ (**2e**), y $[\text{NBu}_4]\text{trans-}[\text{PtCl}(\text{NHCOC}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3)_2(\text{H}_2\text{O})]$ (**2f**).

Tabla 1.4. Distancias y ángulos de enlace más significativos de los complejos [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOPh)₂(H₂O)] (**2a**), [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOC₆H₃(CH₃)₂(H₂O)] (**2e**), y [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOC₆H₂(CH₃)₃)₂(H₂O)] (**2f**).

Distancias de enlace (Å)			
Enlaces	Complejo 2a	Complejo 2e	Complejo 2f
Pt-N1	2.0098(16)	2.014 (2)	2.0068(16)
Pt-N2	2.0061(16)	2.005(2)	2.0066(16)
Pt-O3	2.0424(14)	2.041(2)	2.0512(13)
Pt-Cl	2.2859(5)	2.2935(7)	2.2818(4)
O1-C1	1.273(2)	1.272(3)	1.263(2)
O2-C*	1.269(2)	1.271(3)	1.268(2)
N1-C1	1.315(2)	1.314(4)	1.314(3)
N1-H1	0.8800	0.84(3)	0.86(3)
N2-C*	1.319(2)	1.312(3)	1.312(2)
N2-H2	0.8800	0.88(3)	0.84(3)
O3-H#	0.81(2)	0.97(6)	0.86(3)
O3-H~	0.84(2)	0.80(4)	0.87(3)
Ángulos de enlace (°)			
Enlaces	Complejo 2a	Complejo 2e	Complejo 2f
N2-Pt-N1	178.48(6)	178.69(9)	176.59(6)
N2-Pt-O3	89.66(6)	90.48(9)	90.68(6)
N1-Pt-O3	90.61(6)	89.34(9)	89.84(6)
N2-Pt-Cl	90.73(5)	88.36(7)	89.31(5)
N1-Pt-Cl	89.00(5)	91.83(7)	90.26(5)
O3-Pt-Cl	179.46(4)	178.83(6)	178.63(4)
C1-N1-Pt	127.82(13)	127.2(2)	128.33(14)
C1-N1-H1	116.1	112.5(19)	113.3(16)
Pt-N1-H1	116.1	120.1(19)	117.8(16)
C*-N2-Pt	129.68(13)	129.45(19)	126.97(13)
C*-N2-H2	115.2	114.1(19)	114.9(17)
Pt-N2-H2	115.2	116.2(19)	117.1(17)
O1-C1-N1	122.72(17)	122.8(2)	123.54(18)
O2-C*-N2	123.92(18)	122.9(2)	123.28(17)
Pt-O3-H#	108(2)	102(3)	100(2)
Pt-O3-H~	102.9(19)	101(3)	103(2)
H#-O3-H~	113(3)	116(4)	125(3)

*= 8 (**2a**), 10 (**2e**), 11 (**2f**); #=1O (**2a**), 3A (**2e**) y (**2f**); ~=2O (**2a**), 3B (**2e**) y (**2f**).

Analizando los datos del complejo **2a** podemos ver que las distancias N-C de los grupos benzamidato, 1.315(2) y 1.319(2) Å, resultan algo más largas que las distancias típicas de enlaces dobles N=C (1.275-1.285 Å)^{24,27} pero más cortas que las propias de enlaces sencillos N-C que están en torno a 1.48 Å.^{24,27} Del mismo modo los valores de las distancias C-O (1.273(2) y 1.269(2) Å) encontradas en el complejo **2a** son intermedias entre las esperables para un enlace sencillo (alrededor de 1.36 Å) y un enlace doble (en torno a 1.21 Å).^{24,27} Estos valores de las distancias de los enlaces C-N y C-O son consecuencia del carácter sp^2 de los átomos de carbono y nitrógeno, que sugieren la existencia de cierta deslocalización de los enlaces C=O y C-N de los grupos benzamidato. Adicionalmente, los ángulos de torsión muestran que los átomos implicados en estos enlaces están contenidos en el mismo plano, confirmando una clara situación de resonancia electrónica, ya conocida para otros complejos de este tipo.^{27h, 36} Esta situación es similar a la deslocalización electrónica que se encuentra en los aminoácidos, por lo que se podría tratar como un enlace peptídico.³⁷ Fruto su estudio se ha llegado a establecer el porcentaje de doble enlace que posee cada uno de estos enlaces. Así, como el nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno, el enlace C-N tiene un 40% mientras que el enlace C-O tiene un 60% de carácter de doble enlace.³⁷ Asimismo, se refleja la presencia de enlaces de hidrógeno entre cada uno de los átomos de hidrógeno del ligando acua y los átomos de oxígeno de los ligandos amidato. Estos enlaces de hidrógeno poseen distancias ligeramente diferentes, algo que puede deberse al error experimental en la toma de datos o como consecuencia de una posible interacción del átomo de oxígeno O2 con un hidrógeno adicional de otra molécula de agua presente en el medio.

Tabla 1.5. Distancia de los enlaces de hidrógeno

Complejo 2a		Complejo 2e		Complejo 2f	
Distancias de enlace (Å)		Distancias de enlace (Å)		Distancias de enlace (Å)	
O1...O2	1.44(6)	O1...H3A	1.69(3)	H3A...O1	1.54(5)
H1O...O2	1.81(6)	H3B...O2	1.72(3)	O2...H3B	1.86(5)

Para comprobar la capacidad de intercambio de esa molécula de agua anclada por enlaces de hidrógeno se han realizado ensayos con agua deuterada en diferentes disolventes deuterados. Los resultados obtenidos muestran una rápida deuteración en el ligando acua coordinado al platino, ya sea mediante un intercambio rápido H/D o

bien por la rápida sustitución del ligando. Así, y teniendo en cuenta los resultados de Natile y colaboradores ya comentados,^{21,27a,27c,27e,27f} parece razonable pensar que la causa de este comportamiento se deba al debilitamiento de los enlaces de hidrógeno intramoleculares existentes entre la molécula de agua y los átomos de oxígeno de los grupos benzamidato en **2a**, como consecuencia de la formación de nuevos enlaces de hidrógeno de los ligandos benzamidato con otras moléculas de agua deuterada presente en el medio, lo que favorecería el proceso de intercambio de ligandos.

1.3.3. Cálculos DFT del complejo 2a.

Con el fin de profundizar en la descripción de los benzamidato complejos de platino de fórmula *trans*-[PtCl(NHCOR)₂(OH₂)]⁻ sintetizados se han realizado cálculos teóricos al nivel DFT/M06 (ver detalles computacionales). En un primer cálculo se ha optimizado la estructura del complejo **2a** en fase gas partiendo de la geometría obtenida mediante difracción de rayos X. El excelente acuerdo alcanzado entre las estructuras experimental y optimizada (**2a-DFT_g**) nos ha llevado a realizar un estudio topológico de la función de densidad electrónica ($\rho(\mathbf{r})$) según los parámetros de la teoría “Atoms In Molecules”,³⁸ que nos permita obtener información adicional sobre las interacciones débiles presentes en la molécula.

Según esta teoría, los puntos críticos encontrados en el análisis de la función $\rho(\mathbf{r})$, es decir, aquellos puntos en los cuales la primera derivada de la función se anula, indican puntos químicamente relevantes, los cuales se clasifican en función de los signos de su segunda derivada en las tres direcciones del espacio. En particular, los puntos críticos de tipo (3,-3), en los que la primera derivada es igual a cero con respecto a las tres dimensiones del espacio y la segunda presenta tres valores negativos respecto a dichas direcciones, son puntos que indican un máximo de densidad electrónica y se denominan Puntos Críticos de Núcleo (*Nuclear Attractor Critical Point*). Por otro lado, los puntos críticos de tipo (3,-1), en los que la primera derivada es igual a cero y la segunda presenta dos valores negativos y uno positivo, se denominan Puntos Críticos de Enlace (*Bond Critical Point*). Complementariamente el análisis permite localizar una línea que relaciona dos núcleos enlazados pasando a

través de un Punto Crítico de Enlace, que se denomina Camino de Enlace (*Bond Path*) y representa una interacción de algún tipo entre ambos núcleos.

Así, el análisis realizado sobre **2a-DFT_g** ha permitido localizar dos puntos críticos de enlace que relacionan los átomos de hidrógeno del ligando acuo coordinado con los átomos de oxígeno cercanos de los ligandos benzamidato (figura 1.10). Las propiedades de la función de densidad en dichos puntos críticos indican la existencia de interacciones débiles de tipo enlace de hidrógeno. En este contexto, algunos autores han descrito valores de $\rho(r)$ entre 0.02 y 0.05 en puntos críticos de enlace correspondientes a enlaces de hidrógeno. Además, Cremer y colaboradores³⁹ sugieren que los valores de las funciones $\nabla^2\rho(r)$ y $H(r)$ en los puntos críticos de enlace aportan información adicional sobre la naturaleza de la interacción. Los parámetros calculados para dichos puntos en **2a-DFT_g** indican que se tratan de interacciones de capa cerrada con una contribución principal de tipo electrostático y un cierto grado de covalencia (tabla 1.6).

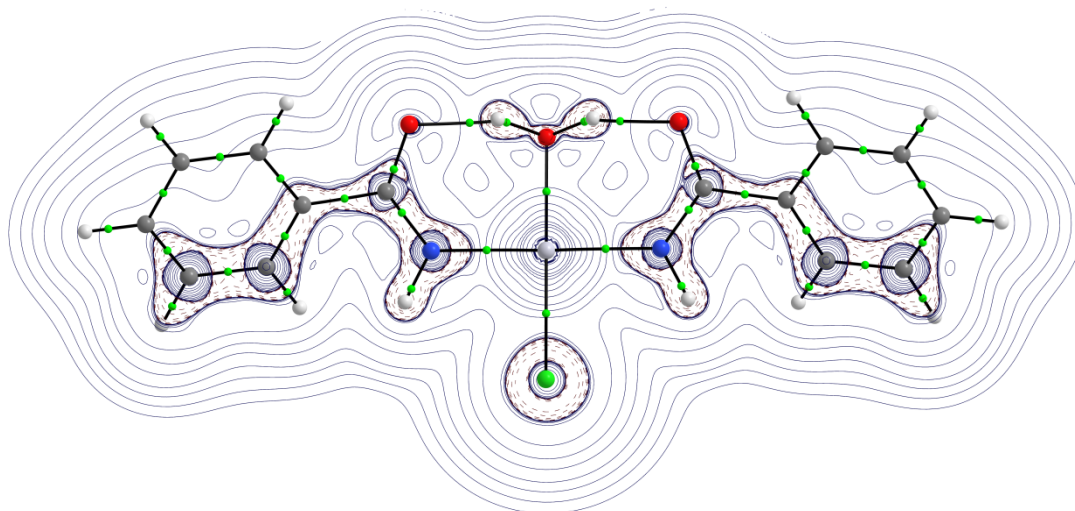


Figura 1.10. Diagrama 2D de líneas de contorno $\nabla^2\rho(r)$ y puntos críticos de enlace obtenido del análisis AIM del anión **2a-DFT_g** (plano definido por los átomos Pt, O2 y O3).

Tabla 1.6. Propiedades obtenidas del análisis de la función de densidad electrónica ($\rho(r)$) en los puntos críticos de enlace seleccionados obtenidos del análisis topológico de $\rho(r)$ para el complejo **2a-DFT_g**.

	(H1O...O2)	(H2O...O2)	(H1O...Cl)	(H1N...O5)
$\rho(r)$ (au)	0.054	0.066	0.034	0.025
$\nabla^2 \mathfrak{I}(\rho)$	0.165	0.182	0.077	0.076
Ellipticity	0.019	0.02	0.007	0.053
O/Cl...H length (Å)	1.62	1.53	2.04	2.02
BP length (Å)	1.65	1.56	2.08	2.06
O/Cl...CP length (Å)	1.1	1.06	1.42	1.27
H...CP length (Å)	0.55	0.5	0.66	0.79
$G(r)$ (au)	0.043	0.053	0.021	0.02
$V(r)$ (au)	-0.045	-0.061	-0.023	-0.02
$H(r)$ (au)	-0.002	-0.008	-0.002	0
$G(r)/\rho(r)$	0.796	0.805	0.616	0.789
$E(\text{HB, kcal/mol})$	-14.1	-19	-7.3	-6.4

BP: Bond Path; CP: Critical Point; HB: Hydrogen Bond

Por otro lado, el análisis de la superficie de energía potencial del complejo ha permitido localizar otros dos puntos estacionarios con naturaleza de mínimo local. Estas estructuras (**2b-DFT_{DCM}** y **2c-DFT_{DCM}**), que corresponden a tautómeros del acuo-complejo **2a**, están claramente desfavorecidas con respecto a **2a-DFT_{DCM}** (figura 1.11). En este contexto hay que remarcar que la elongación de uno de los enlaces O-H de la molécula de agua coordinada, paso necesario para la transformación de **2a-DFT_{DCM}** en **2b-DFT_{DCM}**, requiere de un elevado aporte energético, como se muestra la figura 1.12.

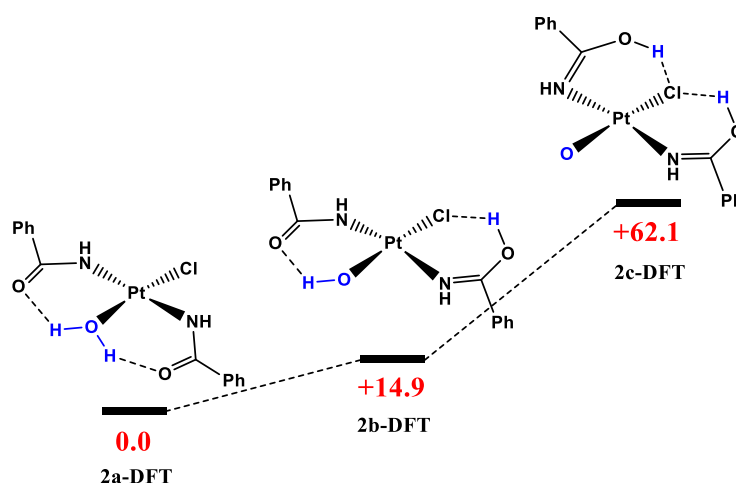


Figura 1.11. Diagrama de energía libre (kcal/mol) para algunos procesos de tautomerización del complejo **2a**.

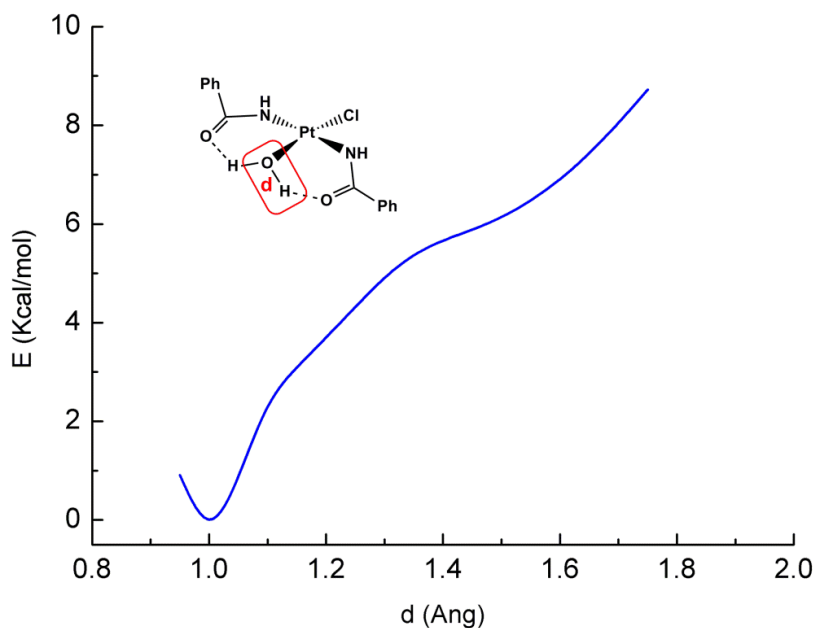


Figura 1.12. Perfil de energía calculado para la elongación del enlace O-H del ligando acua en el complejo **2a-DFT_{DCM}**.

Las principales conclusiones extraídas de este capítulo se pueden resumir en dos puntos. El primero de ellos engloba la obtención de diversos complejos de tipo bisamidato a partir de complejos de tipo bisnitrilo, en un proceso diferente al descrito en la bibliografía y que depara un resultado también diferente, con la incorporación de un ligando acua a los complejos de platino(II). El segundo de los puntos de interés de este capítulo se basa en las interacciones de hidrógeno intramoleculares que establece el mencionado ligando acua. Estos enlaces han sido estudiados por diferentes técnicas, las cuales proporcionan la información necesaria para poder afirmar que son claves en la estabilidad de los complejos obtenidos.

Bibliografía

¹ (a) B. N. Storhoff, y H. C. Lewis. "Organonitrile Complexes of Transition Metals." *Coord. Chem. Rev.*, **1977**, 23, 1-29. (b) R.A. Michelin, M. Mozzon, y R. Bertani. "Reactions of transition metal-coordinated nitriles." *Coord. Chem. Rev.*, **1996**, 147, 299-338. (c) M. L. Kuznetsov. "Theoretical studies of transition metal complexes with nitriles and isocyanides." *Russ. Chem. Rev.*, **2002**, 71, 265-282.

² (a) K.A. Hofmann y G. Brugge. "Vergleich der Nitrile und Isonitrile im Verhalten gegen Meta, IIsalse, ein Beitrag zur Konstitution der Doppelcyanide." *Ber.*, **1907**, 40, 1772. (b) L. Ramberg. "Über Platinverbindungen von Phenylisonitril und Benzonitril." *Ber.*, **1907**, 40, 2578.

³ M. S. Kharasch, R.C. Seyler, y F.R. Mayo. "Coordination Compounds of Palladous Chloride." *J. Am. Chem Soc.*, **1938**, 60, 882-884.

⁴ T. Uchiyama, Y. Toshiyasu, Y. Nkamura, T. Miwa, y S. Kawaguchi. "The Isolation, Characterization and Isomerization of *cis*- and *trans*-Bis(Benzonitrile)dichloroplatinum (II)." *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1981**, 54, 181-185.

⁵ (a) D. Fraccarollo, R. Bertani, M. Mozzon, U. Belluco, y R. A. Michelin. "Synthesis and spectroscopic investigation of *cis* and *trans* isomers of bis(nitrile)dichloroplatinum(II) complexes." *Inorg. Chim. Acta.*, **1992**, 201, 15-22. (b) V. Y. Kukushkin, y V. M. Tkachuk. "Synthesis, Thermal Isomerization in Solution and in Solid Phase of the Complexes [Pt(RCN)₂Cl₂]." *Z. anorg. allg. Chem.*, **1992**, 613, 123-126.

⁶ (a) J. Zabicky. "The Chemistry of Amides." *John Wiley & Sons*, **1970**. (b) A.W. Parkins, y T. Ghaffar. "Catalyst and process for preparing amides." *PCT Int. Appl.*, **1996**, WO96/30379. (c) A. Greenberg, C.M. Breneman, y J.F. Liebman. "The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry and Materials Science." *John Wiley & Sons*, **2000**. (d) I. Johansson. "Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology." *John Wiley & Sons*, **2004**, 2, 442-463. (e) B.L. Deopura, B. Gupta, M. Joshi, y R. Alagirusami. "Polyesters and Polyamides." *CRC Press, Boca Raton*, **2008**. (f) T.J. Ahmed, S. M. M. Knapp, y D. R. Tyler. "Frontiers in catalytic nitrile hydration: Nitrile and cyanohydrin

hydration catalyzed by homogeneous organometallic complexes." *Coord. Chem. Rev.*, **2011**, 255, 949–974. (g) R.M. Lanigan, y T.D. Sheppard. "Recent developments in amide synthesis: Direct amidation of carboxylic acids and transamidation reactions." *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 33, 7453–7465.

⁷ (a) P.D. Bailey, T.J. Mills, R. Pettecrew, y R.A. Price. "Amides; In Comprehensive Organic Functional Group Transformations." 2nd ed.; A.R. Katritzky, R.J.K., Taylor, Eds.; Elsevier: Oxford, UK, **2005**, 5, 201–294. (b) D. Dopp, y H. Dopp. "Methoden Organic Chemistry (Houben Weyl)." Thieme Verlag: Stuttgart, Germany, **1985**, E5(2), 1024–1031.

⁸ R. García-Álvarez, P. Crochet, y V. Cadierno. "Metal-catalyzed amide bond forming reactions in and environmentally friendly aqueous medium: Nitrile hydrations and beyond." *Green Chem.*, **2013**, 15, 46–66.

⁹ (a) V. Y. Kukushkin, y A. J. L. Pombeiro. "Additions to Metal-Activated Organonitriles." *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 1771–1802. (b) N. A. Bokach, y V. Yu Kukushkin. "Addition of HO⁻ nucleophiles to free and coordinated nitriles." *Russ. Chem. Rev.*, **2005**, 74, 153–170. (c) V. Y. Kukushkin, y A. J. L. Pombeiro. "Metal-mediated and metal-catalyzed hydrolysis of nitriles." *Inorg. Chim. Acta*, **2005**, 358, 1–21.

¹⁰ (a) C. J. McKenzie, y R. Robson. "High Turnover Catalysis at Bimetallic Sites of the Hydration of Nitriles to Carboxamides Co-catalysed by Acid. Highly Specific Hydration of Acrylonitrile to Acrylamide." *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 2, 112–114. (b) E. Tílviz, María I. Menéndez, y R. López. "Unraveling the Reaction Mechanism on Nitrile Hydration Catalyzed by [Pd(OH₂)₄]²⁺: Insights from Theory." *Inorg. Chem.*, **2013**, 52, 7541–7549

¹¹ (a) A. Hazell, K. B. Jensen, C. J. McKenzie, y H. Toftlund. "Synthesis and Reactivity of (μ-Oxo)diiron(III) Complexes of Tris(2-pyridylmethyl)amine. X-ray Crystal Structures of [tpa(OH)FeOFe(H₂O)tpa](ClO₄)₃ and [tpa(Cl)FeOFe(Cl)tpa](ClO₄)₂." *Inorg. Chem.*, **1994**, 33, 3127. (b) E. C. Wilkinson, Y. Dong, y L. Que. "Modeling Hydrolysis at Dinuclear Iron Centers." *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 8294. (c) P. Tong, D. Yang, Y. Li, B. Wang, y J.

Qu. "Hydration of Nitriles to Amides by Thiolate-Bridged Diiron Complexes." *Organometallics*, **2015**, *34*, 3571–3576.

¹² A. Goto, K. Endo, y S. Saito. "Rh^I-Catalyzed Hydration of Organonitriles under Ambient Conditions." *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3607–3609

¹³ M. L. Buil, V. Cadierno, M. A Esteruelas, J. Gimeno, J. Herrero, S. Izquierdo, y E. Oñate. "Selective Hydration of Nitriles to Amides Promoted by an Os–NHC Catalyst: Formation and X-ray Characterization of κ^2 -Amidate Intermediate." *Organometallics*, **2012**, *31*, 6861–6867.

¹⁴ (a) P. Crochet y V. Cadierno. "Ruthenium-Catalyzed Amide-Bond Formation." *Top Organomet Chem.*, **2014**, *48*, 81–118. (b) E. Tomás-Mendivil, J. Francos, R. González-Fernández, P. J. González-Liste, J. Borgeb, y V. Cadierno. "Bis(allyl)-ruthenium(IV) complexes with phosphinous acid ligands as catalysts for nitrile hydration reactions." *Dalton Trans.*, **2016**, *45*, 13590–13603.

¹⁵ R. S. Ramon, N. Marion y S. P. Nolan. "Gold Activation of Nitriles: Catalytic Hydration to Amides." *Chem.–Eur. J.*, **2009**, *15*, 8695–8697.

¹⁶ (a) T. Ghaffar, y A.W. Parkins. "A new homogeneous platinum containing catalyst for the hydrolysis of nitriles." *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 8657–8660. (b) A.W. Parkins. "Catalytic hydration of nitriles to amides: Platinum containing catalyst offers new Opportunity". *Platinum Metals Rev.*, **1996**, *40*, 169–174. (c) T. Ghaffar, y A.W. Parkins. "The catalytic hydration of nitriles to amides using a homogeneous platinum phosphinito catalyst." *J. Mol. Catal. A.*, **2000**, *160*, 249–261. (d) V. Cadierno. "Synthetic Applications of the Parkins Nitrile Hydration Catalyst [PtH{(PMe₂O)₂H}(PMe₂OH)]: A Review." *Appl. Sci.*, **2015**, *5*, 380–401.

¹⁷ (a) M. Coluccia, A. Boccarelli, M. A. Mariggio, N. Cardellicchio, P. Caputo, F. P. Intini, y G. Natile. "Platinum(II) complexes containing iminoethers: a *trans* platinum antitumour agent." *Chem. Biol. Interact.*, **1995**, *98*, 251–266. (b) F. P. Intini, A. Boccarelli, V. C. Francia, C. Pacifico, M. F. Sivo, G. Natile, D. Giordano, P. De Rinaldis, y M. Coluccia. "Platinum complexes with imino ethers or cyclic ligands mimicking imino

ethers: synthesis, in vitro antitumour activity, and DNA interaction properties." *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2004**, 9, 768–780.

¹⁸ (a) A. M. Montaña y C. Batalla. "The Rational Design of Anticancer Platinum Complexes: The Importance of the Structure-Activity Relationship." *Curr. Med. Chem.*, **2009**, 16, 2235-2260. (b) K. M. Deo, D. L. Ang, B. McGhie, A. Rajamanickam, A. Dhiman, A. Khoury, J. Holland, A. Bjelosevic, B. Pages, C. Gordon, y J. R. Aldrich-Wright, "Platinum coordination compounds with potent anticancer activity." *Coord. Chem. Rev.*, **2018**, 375, 148-163.

¹⁹ J.H. Shin, W. Savage, V.J. Murphy, J.B. Bonanno, D.G. Churchill, y G. Parkin. "The syntheses, structures and reactivity of bis(tert-butylcyclopentadienyl) molybdenum derivatives: Nitrogen alkylation of an η^2 -acetonitrile ligand and influence of the chalcogen on the barrier to inversion of chalcogeno ether adducts." *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2001**, 11, 1732-1753. (corrigenda: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, p. 2539-2560).

²⁰ (a) T.C. Wright, G. Wilkinson, M. Motevalli, y M.B. Hursthouse. " $(\eta^2$ -Acetonitrile)bis(η^5 -cyclopentadienyl)molybdenum (II): The First Structurally Characterized Complex containing an η^2 -Nitrile Ligand." *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1986**, 9, 2017-2019. (b) J. Barrera, M. Sabat, y W.D. Harman. " η^2 -Nitriles as Four-Electron-Donor Ligands for Tungsten(II) and Their Comparison to η^2 -Alkynes." *Organometallics*, **1993**, 12, 4381-4390.

²¹ L. Maresca, G. Natile, F. P. Intini, F. Gasparrini, A. Tiripicchio, y M. Tiripicchio-Camellini. "Nucleophilic Attack of Amine and Hydroxide to Platinum Dibenzonitrile Dichloride. Crystal Structure of $[\text{Pt}(\text{NH}=\text{CPhN}-t\text{-BuCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-t\text{-Bu})\text{Cl}(\text{NHCOPh})]$ (**2**) and *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}=\text{CPhN}-t\text{-BuCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-t\text{-Bu})\text{Cl}_2(\text{NCPh})]$ (**3**)." *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 1180-1185.

²² K. A. Hofmann, y G. Bugge. "Das Spektrum von Neo-Erbiumoxyd und der Kirchhoffsche Satz." *Ber. Dtch. Chem. Ges.*, **1908**, 41, 3783-3789.

- ²³ (a) K. Matsumoto, y K. Fuwa, "cis -Diammineplatinum a-Pyrrolidone Tan, a Structural Analogue of Platinum Blues." *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 897-898. (b) K. Matsumoto, H. Takahashi, y K. Fuwa. "A Tetranuclear Platinum Compound Containing Two Diamagnetically Coupled Platinum(III) Atoms: X-ray Structural Analysis of Bis[bis[μ - α -pyrrolidonato(1-)-N²,O²]]bis[*cis*-diammineplatinum(II,III)](*Pt-Pt*) Hexanitate Dihydrate, [Pt₄(NH₃)(C₄H₆NO)₄](NO₃)₆·2H₂O." *Inorg. Chem.*, **1983**, *22*, 4086-4090.
- ²⁴ K. Umakoshi, T. Kojima, Y. H. Kim, M. Onishi, Y. Nakao, y S. Sakaki. "Deep Blue Mixed-Valent Pt^{III}Pt^{III}Pt^{II} Complex [Pt₃Br₂(μ -pz)₆] (pz=Pyrazolate) Showing Valence-Detrapping Behavior in Solution." *Chem Eur. J.*, **2006**, *12*, 6521–6527.
- ²⁵ K. Sakai, E. Ishigami, Y. Konno, T. Kajiwarra, y T. Ito. "New Partially Oxidized 1-D Platinum Chain Complexes Consisting of Carboxylate-Bridged *cis*-Diammineplatinum Dimer Cations" *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 12088-12089.
- ²⁶ (a) K. Uemura, K.Fukui, K.Yamasaki, K.Matsumoto, y M. Ebihara, "Two-Step Adsorption on Jungle-Gym-Type Porous Coordination Polymers: Dependence on Hydrogen-Bonding Capability of Adsorbates, Ligand-Substituent Effect, and Temperature" *Inorg.Chem.*, **2010**, *49*, 10133–10143. (b) K.Uemura, T. Kanbara, y M.Ebihara. "Two Types of Heterometallic One-Dimensional Alignment Composed of Acetamidate-Bridged Dirhodium and Pivalamidate-Bridged Diplatinum Complexes." *Inorg.Chem.*, **2014**, *53*, 4621–4628 (c) T. Yamada, M. Ebihara, y K., Uemura. "Heterometallic one-dimensional chain with tetradeca metal repetition constructed by amidate bridged dirhodium and pivalate bridged diplatinum complexes influenced by hydrogen bonding." *Dalton Trans.*, **2016**, *45*, 12322-12328.
- ²⁷ (a) R. Cini, F.P. Fanizzi, F.P Intini, L. Maresca, y G. Natile, "Platinum Amides from Platinum Nitriles: X-ray Crystal Structures of the Unbridged Dinuclear Compounds Bis[bis 1-imino-1-hydroxy-2,2-dimethylpropane)dichloro-platinum(II)] and Bis[bis(1-imino-1-hydroxy-2,2-dimethyl-propane)(1-amino-1-oxo-2,2-dimethylpropane)-dichloroplatinum(II)]." *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5123-5131. (b) A. Erxleben, I. Mutikainen, y B. Lippert. "Conversion of Acetonitrile into Acetamide in the Coordination Spheres of *cis*- and *trans*-M^{II}(amine)₂, (M = Pt or Pd). Solution and Crystal

Structural Studies." *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, 1, 3667-3675. (c) R. Cini, P.A. Caputo, F.P. Intini, y Natile, G. "Mechanistic and Stereochemical Investigation of Imino Ethers Formed by Alcoholysis of Coordinated Nitriles: X-ray Crystal Structures of *cis*- and *trans*-Bis(1-imino-1-methoxy ethane)dichloroplatinum(II)" *Inorg. Chem.*, **1995**, 34, 1130-1137. (d) A. Erxleben, y B. Lippert. "First examples of polymeric mixed-metal (Pt-Ag) complexes containing single acetamidate bridges: *cis*-[(NH₃)₂Pt(NHCOMe)₂Ag]NO₃·4H₂O and *trans*-[(NH₃)₂Pt(NHCOMe)₂Ag]NO₃·1.5H₂O." *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1996**, 2329-2333. (e) R. Cini, F.P. Fanizzi, F.P. Intini, C. Pacifico, y G. Natile. "Platinum amides from platinum nitriles: X-ray crystal structure of *trans*-dichloro-bis (1-imino-1-hydroxy-2,2-dimethylpropane) platinum (II)." *Inorg. Chim. Acta*, **1997**, 264, 279-286. (f) R. Cini, A. Cavaglioni, F.P. Fanizzi, F.P. Intini, C. Pacifico, y G. Natile. "Synthesis and X-ray crystal structure of *trans*-dichloro(1-cyano-2,2-dimethylpropane)(1-imino-1-hydroxy-2,2-dimethylpropane)platinum(II).

"*Polyhedron*, **1999**, 18, 1863-1868. (g) K. Uemura, K. Fukui, K. Yamasaki, K. Matsumoto, y M. Ebihara. "Synthesis of amidate-hanging platinum mononuclear complexes by base hydrolysis of nitrile complexes" *Inorg. Chim. Acta*, **2007**, 360, 2623-2630.

²⁸ Casas, J. M.; Chisholm, M. H., Sicilia, M. V.; Streib, W. E. "Imino-Ether Complexes of Platinum: *cis*-[PtCl₂(NH=C(OR)Me)₂] and [PtCl₄(NH=C(OR)Me)₂], Where R = Me, Et and Prⁱ. Preparation, Characterization and X-Ray Structure For [PtCl₂(NH=C(OPri)Me)₂]." *Polyhedron*, **1991**, 10, 1573-1578.

²⁹ M. Coluccia, A. Nassi, F. Loseto, A. Boccarelli, M. A. Mariggio, D. Giordano, F. P. Intini, P. Caputo, y G. Natile. "A *trans*-Platinum Complex Showing Higher Antitumor Activity than the *Cis* Congeners" *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 510-512.

³⁰ (a) M. Coluccia, y G. Natile. "Current status of *trans*-platinum compounds in cancer therapy." *Coord. Chem. Rev.*, **2001**, 216-217, 383-410. c) M. Coluccia, y G. Natile. "Trans-Platinum Complexes in Cancer Therapy." *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, **2007**, 7, 111-123.

³¹ (a) J. Ruiz, V. Rodriguez, N. Cutillas, G. López, y D. Bautista. "Acetonimine and 4-Imino-2-methylpentan-2-amino Platinum(II) Complexes: Synthesis and in Vitro

Antitumor Activity." *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 10025-10036. (b) S. M Sbovata, F Bettio, C. Marzano, A. Tassan, M. Mozzon, R. Bertani, F. Benetollo, y R.A Michelin,. "Synthesis, characterization and cytotoxic activity of substituted benzyl iminoether Pt(II) complexes of the type *cis*- and *trans*-[PtCl₂{E-N(H)=C(OMe)CH₂-C₆H₄-*p*-R}₂](R = Me, OMe, F). X-ray structure of *trans*-[PtCl₂{E-N(H)=C(OMe)CH₂-C₆H₄-*p*-F}₂]." *J. Inorg. Biochem.*, **2008**, *102*, 882-891. (c) C. Alvheim, N.Å. Frøystein, J. Vinje, F.P. Intini, G. Natile, Y. Liu, R. Huang, y E. Sletten. "Cytotoxic trans-oriented iminoether platinum complexes – Kinetics of binding to DNA oligonucleotides determined by ¹⁵N NMR spectroscopy." *Inorg. Chim. Acta* **2009**, *362*, 907-914.

³² A. Abo-Amer, P. D. Boyle, y R. J. Puddephatt. "Oxidation of a dimethyl platinum(II) complex with xenon difluoride: The important role of solvent" *Inorg. Chem. Commun.*, **2015**, *61*, 193-196.

³³ (a) L. Brammer. "Metals and hydrogen bonds." *Dalton Trans.*, **2003**, *0*, 3145-3157. (b) J. Reedijk. "Coordination chemistry beyond Werner: interplay between hydrogen bonding and coordination." *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 1776-1783.

³⁴ (a) T. Oshiki, H. Yamashita, K. Sawada, M. Utsunomiya, K. Takahashi, y K. Takai. "Dramatic Rate Acceleration by a Diphenyl-2-pyridylphosphine Ligand in the Hydration of Nitriles Catalyzed by Ru(acac)₂ Complexes." *Organometallics* **2005**, *24*, 6287. (b) W. K. Fung, X. Huang, M. L. Man, S. M. Ng, M. Y. Hung, Z. Lin, y C. P. Lau. "Dihydrogen-Bond-Promoted Catalysis: Catalytic Hydration of Nitriles with the Indenylruthenium Hydride Complex (η⁵-C₉H₇)Ru(dppm)H (dppm= Bis(diphenylphosphino)methane)" *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11539-11544. (c) C. W. Leung, W. Zheng, Z. Zhou, Z. Lin, y C. P. Lau, "Mechanism of Catalytic Hydration of Nitriles with Hydrotris(pyrazolyl)borato (Tp) Ruthenium Complexes." *Organometallics*, **2008**, *27*, 4957-4969.

³⁵ E. Ceci, R. Cini, A. Karaulov, M. B. Hursthouse, L. Maresca, y G. Natile. "Preparation of Some Platinum-linked Acridines and Crystal Structure of [3,6-Bis(dimethylamino)acridinioethyl]chloro-(N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine) platinum(II) Perchlorate" *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1993**, *1*, 2491-2497. (b) R. Cini, F. P. Intini, L. Maresca, C. Pacifico, y G. Natile. "Isomerism of Amides Coordinated to

Platinum – X-ray Crystal Structure of O-Bonded Acetamide in a Platinum(II) Complex” *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 1305-1312.

³⁶ A. Erxleben, A. Albinati, y B. Lippert. "Heteronuclear Pt-Pd, Pt₂Cu and Pt₂Ni complexes with bridging acetamidate crystal structures and spectroscopic studies." *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1996**, 1823-1828.

³⁷ L. Pauling. "Selected Scientific Papers (Volume II) Biomolecular Sciences." editado por K. Barclay, K. L. Pauling, K. C. Alexander. Capítulo 13, página 1046. World Sciences Ed. **2001**.

³⁸ (a) R. F. W. Bader. "Atoms in Molecules-a Quantum Theory." Oxford University Press: Oxford, U.K., **1990**. (b) R. F. W. Bader. "A bond path: A universal indicator of bonded interactions." *J. Phys. Chem. A*, **1998**, 102, 7314–7323. (c) P. Popelier. "Atoms in Molecules: An Introduction." Pearson Education: Harlow, U.K., **2000**. (d) R. J. Gillespie, y P. L. A. Popelier. "Chemical Bonding and Molecular Geometry." Oxford University Press: New York, **2001**. (e) C. F. Matta y R. J. Boyd. "The Quantum Theory of Atoms in Molecules." Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2007**.

³⁹ D. Cremer, y E. Kraka. "Chemical Bonds without Bonding Electron Density- Does the Difference Electron-Density Analysis Suffice for a Description of the Chemical Bond?" *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1984**, 23, 627–628.

Capítulo 2

Reactividad de Complejos de Platino(II) con
Ligandos Amidato.

La familia de amidato-complejos de platino(II) descrita en el primer capítulo de esta tesis doctoral está constituida por especies estables al aire en estado sólido y que, además, contienen una molécula de agua coordinada que parece firmemente enlazada por la combinación del enlace covalente O-Pt y los dos enlaces de hidrógeno C=O...H-O. Sin embargo, y aunque se han descrito variados acuo-complejos de platino en la literatura científica,¹ la coordinación de agua a este metal suele ser lábil y, por tanto, fácilmente desplazable por otros ligandos.¹

Así, nos hemos planteado estudiar el comportamiento de los benzamidato complejos de platino preparados en procesos de sustitución, observando su reactividad frente a ligandos como aminas, piridinas, fosfanos e isonitrilos. La variedad de ligandos escogida compone un abanico suficientemente amplio como para determinar las características y singularidades de los procesos de sustitución de los complejos mencionados.

Existen diversos factores que pueden jugar un papel en el desarrollo de estos procesos de sustitución. En primer lugar, hay que considerar que el platino en estado de oxidación II es un ácido de Lewis blando, por lo que tiene mayor afinidad por las bases blandas y más voluminosas, como los fosfanos, y menor afinidad por los ligandos duros con átomos dadores pequeños como el oxígeno o el flúor. Por otro lado, en las reacciones de sustitución de complejos plano cuadrados hay que tener en cuenta el efecto *trans*, un condicionante de tipo cinético que establece que determinados ligandos favorecen la sustitución del ligando que ocupa la posición *trans* a él. Esto permite establecer una escala comparativa del efecto *trans* de los ligandos empleados en química de la coordinación. En la figura 2.1, se muestra la clasificación por efecto *trans* de los ligandos que se han empleado en el desarrollo de esta tesis doctoral. Además, la nucleófilia de los ligandos entrantes es un factor importante al evaluar su capacidad para coordinarse a centros metálicos. Finalmente, hay que tener en cuenta la posibilidad de formación de enlaces de hidrógeno, que pueden aportar estabilidad adicional a la coordinación de determinados ligandos.



Figura 2.1. Efecto *trans* de los ligandos empleados en esta tesis doctoral, orden descendente.

2.1. Proceso de sustitución con amoníaco (NH₃)

Las adecuadas características de los amidato complejos de platino, descritos en el capítulo uno, para establecer enlaces de hidrógeno con los ligandos acua nos ha llevado a intentar la incorporación de amoníaco a la esfera de coordinación del platino. Esta molécula debería de ser capaz de establecer enlaces de hidrógeno similares a los que establece la molécula de agua debido a su similitud estructural con la molecula de agua.

El amoníaco (NH₃) es un gas incoloro a temperatura y presión ambiente, cáustico, irritante a los ojos y al tracto respiratorio, que puede resultar letal si su abundancia en el aire se encuentra en unos valores entre 2500 y 4500 ppm en menos de 30 minutos, y provoca el paro respiratorio de forma directa por encima de las 5000 ppm.² También puede resultar explosivo a concentraciones entre 15 y 28% v/v.³

Este gas se obtiene mediante el proceso Haber-Bosch a partir de nitrógeno e hidrógeno en su forma molecular y es uno de los productos sintéticos más importantes utilizados en la industria química, puesto que constituye la puerta de entrada a numerosos derivados orgánicos e inorgánicos nitrogenados. La mayor parte del amoníaco producido en plantas químicas es usado para fabricar abonos y fertilizantes, así como ácido nítrico. Además, el amoníaco es usado para la fabricación de textiles, plásticos, explosivos, en la producción de papel, y productos de limpieza.⁴ En la naturaleza, el amoníaco resulta esencial para muchos sistemas biológicos como fuente de nitrógeno en la formación de aminoácidos, los cuales son la base de las proteínas.

La polaridad de esta molécula y, especialmente, su capacidad para formar puentes de hidrógeno, hace que el amoníaco sea altamente miscible en agua,⁵ generando disoluciones de carácter básico. También puede actuar como un ligando σ -dador en complejos de metales de transición. La activación de enlaces N-H del amoníaco inducida por complejos metálicos es un tema de investigación de actualidad

en la química organometálica moderna.⁶ En general, el diseño de complejos de metales del principio de las series de transición es adecuado para poder llevar a cabo la rotura del enlace N-H del amoníaco en condiciones suaves, generando especies de tipo amiduro.⁷ Sin embargo, en los complejos con metales del final de las series de transición este mismo proceso está normalmente obstaculizado por una alta barrera de energía.⁸ Así, la necesidad de activación junto con la tendencia a formar complejos estables con amoníaco hace de los metales de tipo *late* malos candidatos a priori para su uso como catalizadores en reacciones de formación de enlaces N-C.

En las dos últimas décadas se han desarrollado diversos procesos catalíticos que involucran el amoníaco como reactivo, permitiendo la formación de enlaces N-C en condiciones suaves y para un amplio abanico de sustratos. Estas transformaciones pueden transcurrir por diferentes mecanismos, ya sea por reacción directa entre el amoníaco y el metal o por simple interacción de dicha molécula con un ligando coordinado al centro metálico.⁹

Por otro lado, complejos metálicos con ligandos amino han sido utilizados con cierta generalidad como agentes antitumorales,¹⁰ a raíz del éxito del cisplatino y carboplatino en el tratamiento de una amplia variedad de tumores.¹¹ Sin embargo, las limitaciones de estos compuestos derivadas de la resistencia de algunos tumores y de sus efectos secundarios sobre el organismo¹² han incentivado la búsqueda de nuevos complejos más eficaces. Así se han obtenido numerosos amino-derivados de platino que, tras un proceso de solvólisis, dan lugar a la unidad $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2^{2+}$ que se une al ADN.¹³ Esta unión está favorecida por las interacciones del platino con las bases nitrogenadas del ADN y por los enlaces de hidrógeno en los que participa el amoníaco. De acuerdo con ello, se ha comprobado que la sustitución de los protones del amoníaco por grupos alquílicos suele causar una reducción de la actividad antitumoral de los complejos preparados.¹⁴

2.1.1. Reacción de NH₃ con [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOPh)₂(H₂O)]

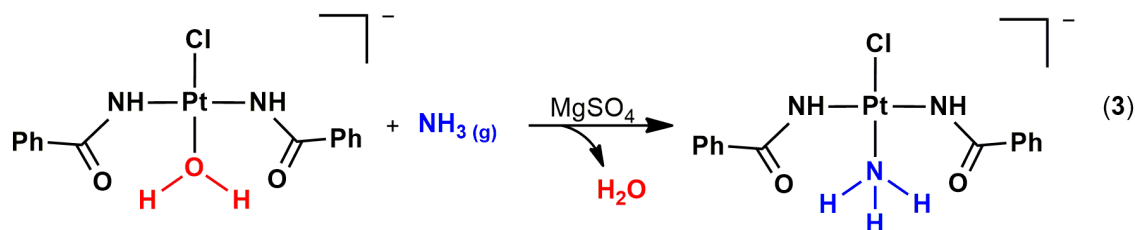
Con anterioridad, en nuestro grupo de investigación, se había descrito la síntesis del complejo [NBu₄][Pt(C₆F₅)₃(μ-N₂C₇H₅)Ag(NHMe₂)],¹⁵ con un ligando imina, por reacción del complejo [NBu₄][Pt(C₆F₅)₃(HN₂C₇H₅)] en acetona con amoníaco y carbonato de plata(I).

Como paso previo al estudio de reacciones de sustitución sobre el complejo **2a** frente a ligandos diversos, se ha buscado la sustitución selectiva de la molécula de agua por una molécula de amoníaco. Ambas moléculas se pueden describir como hidruros binarios y son isoelectrónicas entre sí.

En un primer intento se ha ensayado el comportamiento del complejo [NBu₄]*trans*-[Pt(NHCOPh)₂Cl(H₂O)] (**2a**) en estado sólido en presencia de amoníaco gaseoso. Para ello se introduce amoníaco puro en un schlenk que contiene el complejo sólido. Tras varias horas, renovando la atmosfera de amoníaco de forma periódica, no se observa ningún cambio visual en el sólido. Las medidas por espectroscopia de IR y ¹H-RMN demuestran que el sólido resultante corresponde al producto de partida.

Tras este ensayo, se borbotea amoníaco gas sobre una disolución del complejo **2a** en diclorometano-*d*₂. Al cabo de una hora se realiza un control por ¹H-RMN que muestra cómo una pequeña parte del complejo de partida ha reaccionado.

Para favorecer el avance de la reacción, en un tercer experimento, se ha añadido sulfato de magnesio anhidro, con el objeto de captar las moléculas de agua liberadas y favorecer así el proceso de sustitución. Además, para aumentar la solubilidad del amoníaco se ha disminuido la temperatura inicial del medio a -20°C. Así, se realiza la reacción bajo estas condiciones, dejando que la mezcla alcance lentamente la temperatura ambiente. Finalmente, se consigue aislar un sólido blanco que corresponde al complejo [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOPh)₂(NH₃)] (**3**), resultado de la sustitución total del ligando agua en el producto de partida por un ligando amoníaco (reacción 3). La síntesis de **3** se mejora realizando una condensación de amoníaco a -50 °C sobre una disolución del complejo **2a**, tras lo cual se deja subir la temperatura hasta 20°C, temperatura a la que se aísla el sólido blanco correspondiente con **3**.



2.1.2. Caracterización del complejo [NBu₄] *trans*-[PtCl(NHCOPh)₂(NH₃)] (3)

Una vez aislado el complejo, se ha procedido a su análisis mediante las técnicas habituales de caracterización. El espectro de IR muestra las bandas de vibración de los enlaces N-H a 3391 y 3379 cm⁻¹, junto con las bandas típicas del ligando benzamidato a 1614 cm⁻¹ (C=O) y 1590 cm⁻¹ (C-N). Además, permite comprobar la presencia del ligando cloruro y del catión tetrabutilamonio, pues aparecen sus bandas de vibración características a 322 cm⁻¹ (Pt-Cl) y 882 cm⁻¹ (N-C) respectivamente.

El espectro de ¹H-RMN en diclorometano-*d*₂ a temperatura ambiente (figura 2.2) muestra la presencia de los protones aromáticos del benzamidato en torno a 7.7 y 7.4 ppm, las señales típicas del catión tetrabutilamonio a 3.28, 1.58, 1.34, y 0.91 ppm, y dos señales anchas a desplazamientos entre 5.5 y 6.1 ppm, que corresponden a los protones unidos directamente a nitrógeno. Al objeto de obtener señales mejor definidas y detectar posibles situaciones dinámicas de intercambio de protones se han realizado experimentos de ¹H-RMN a baja temperatura. Como se puede ver en la figura 2.2, a 232K se ven dos señales bien diferenciadas y definidas, con relación de intensidades 3:2 y que corresponden al ligando amoniaco (5.95 ppm) y a los protones NH del ligando benzamidato (5.67 ppm).

Además, se ha realizado un experimento bidimensional ¹H,¹⁵N-HMQC a 232K (figura 2.3), en el que se observan dos señales a (5.95, -63.0) y (5.67, 85.2), que están de acuerdo con la presencia de dos tipos de protones unidos a nitrógeno en **3**. En este contexto, hay que remarcar que el espectro ¹H,¹⁵N-HMQC del complejo **3** muestra indirectamente el desplazamiento de los átomos de nitrógeno correspondientes a los ligandos amidato (85.2 ppm), valor consistente con el observado para el átomo de nitrógeno de los ligandos amidato en el complejo **2a** (88.0 ppm).

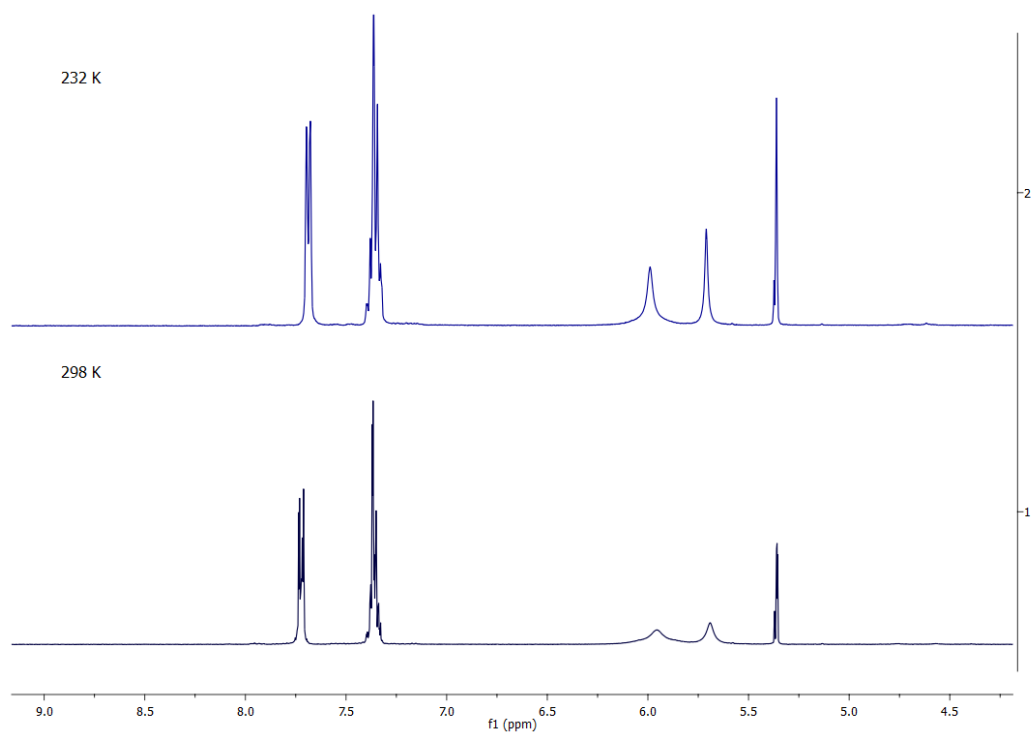


Figura 2.2. Vista parcial de los espectros de ^1H -RMN del complejo **3** a 232 y 298 K.

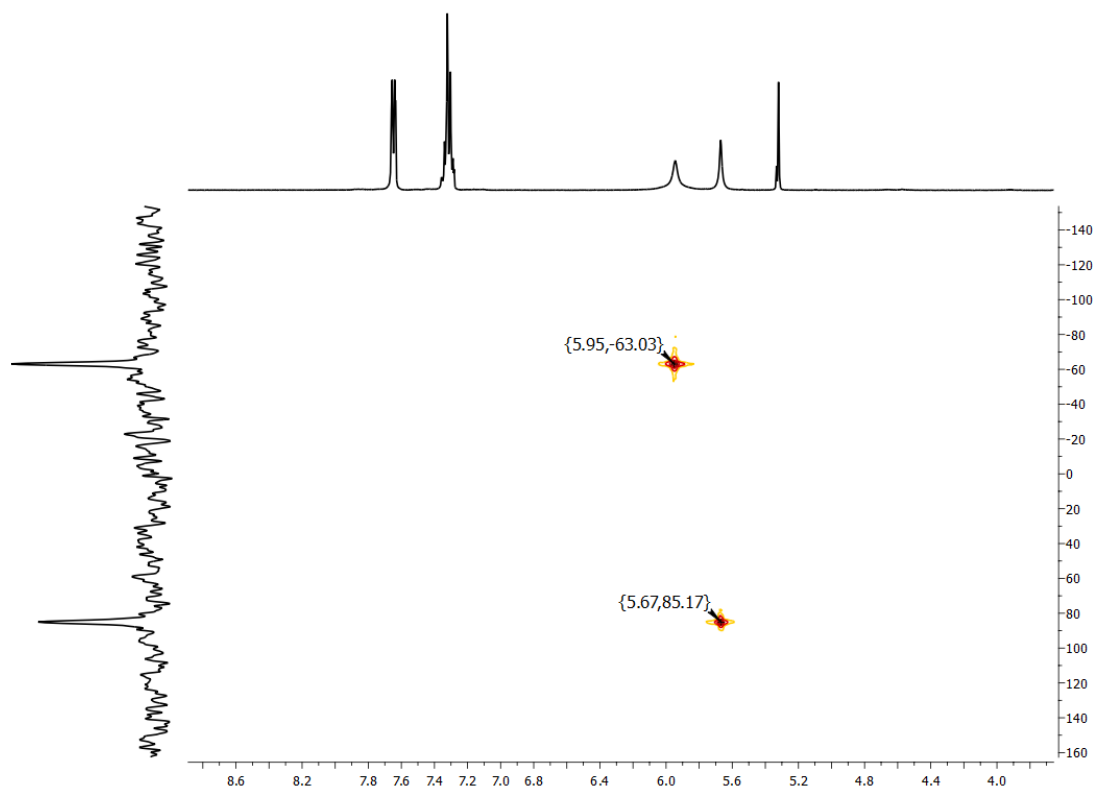


Figura 2.3. Vista parcial del espectro bidimensional ^1H , ^{15}N -HMQC a 232 K del complejo **3**.

El complejo $[\text{NBu}_4]\text{trans}[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{NH}_3)]$ ha sido analizado también por espectrometría de masas, mediante la técnica de ionización por electrospray de alta resolución (HRMS) en modo negativo, observándose una señal con una relación masa/carga de 487.050 y un patrón consistente con el anión $[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{NH}_3)]^-$.

Finalmente hay que destacar que, en presencia de humedad atmosférica, las disoluciones del complejo **3** revierten lentamente al producto de partida **2a**, lo que sugiere que la coordinación de agua sobre el fragmento $[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2]^-$ está favorecida con respecto a la coordinación de amoníaco.

2.1.3. Cálculos DFT del complejo $[\text{NBu}_4]\text{trans}[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{NH}_3)]$ (**3**)

Ante la imposibilidad de disponer de la caracterización estructural por difracción de rayos X para **3**, se ha estudiado la superficie de energía potencial del anión complejo $\text{trans}[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{NH}_3)]^-$ por métodos teóricos, al nivel de cálculo DFT/M06. Así, en disolución de diclorometano se han obtenido tres estructuras que corresponden a mínimos de energía. La geometría más favorecida (**3a-DFT_{DCM}**) es análoga a la encontrada para el complejo **2a**, y sugiere la presencia de enlaces de hidrógeno que conectan el ligando amino con el ligando benzamida. Las otras dos estructuras que corresponden a mínimos de energía local (**3b-DFT_{DCM}** y **3c-DFT_{DCM}**) son formas tautómeras de **3a-DFT_{DCM}** resultantes de la transferencia de protón desde el ligando amina a los ligandos benzamidato y estabilización de las mismas por interacción con el ligando cloruro. Sin embargo, estas especies están muy desfavorecidas energéticamente (figura 2.4), lo que sugiere que procesos de activación de enlaces N-H mediados por el fragmento $\text{trans}[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2]^-$ son altamente desfavorables.

Otro aspecto a reseñar es que, debido a la formación de enlaces de hidrógeno, el ligando amino en el complejo **3a-DFT_{DCM}** presenta dos tipos de protones magnéticamente inequivalentes. Ello contrasta con la observación espectroscópica, según la cual los tres protones dan lugar a una única señal en el espectro de ^1H -RMN. Este hecho sugiere que existe un rápido proceso de ruptura y formación de los puentes de hidrógeno en **3a**, que viene acompañado de la rotación en torno al enlace Pt-NH₃.

Cálculos teóricos han permitido encontrar el estado de transición para este proceso y predicen una barrera de activación ΔG^\ddagger de 3.0 kcal/mol, valor que resulta totalmente consistente con la observación experimental.

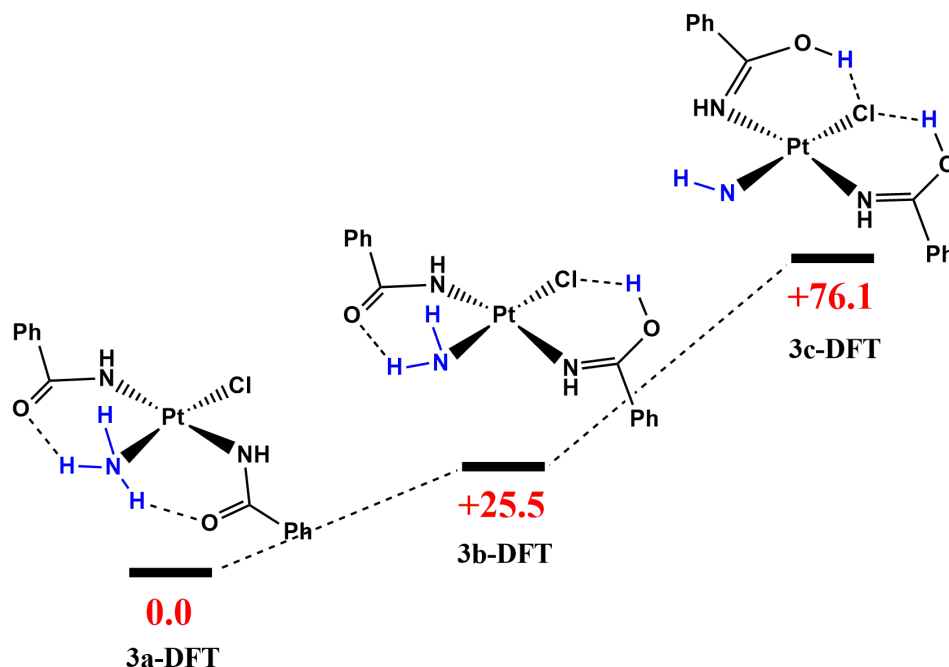


Figura 2.4. Diagrama de energía libre (kcal/mol) para algunos procesos de tautomerización del complejo **3**.

La aplicación de la teoría “Atoms In Molecules”¹⁶ sobre la estructura obtenida para **3** en fase gas (**3-DFT_g**) ha permitido obtener información adicional sobre los enlaces de hidrógeno presentes en la molécula. Así, se han encontrado dos puntos críticos de enlace (figura 2.5) que relacionan dos hidrógenos del ligando amina con los oxígenos respectivos de los ligandos benzamidato. Las propiedades de la función de densidad electrónica en estos puntos, análogamente a lo encontrado para **2a**, son consistentes con la existencia de interacciones débiles de tipo enlace de hidrógeno. Además, los valores de las funciones $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ y $H(\mathbf{r})$ indican que se tratan de interacciones de capa cerrada con una contribución principal de tipo electrostático y un cierto grado de covalencia. Los parámetros más relevantes calculados para dichos puntos críticos se encuentran recopilados en la tabla 2.1.

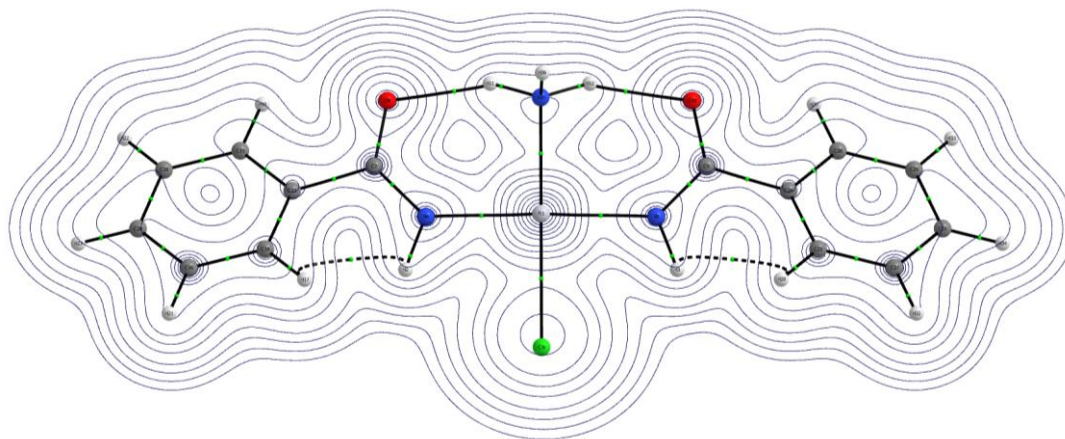


Figura 2.5. Diagrama 2D de líneas de contorno $\nabla^2\rho(r)$ y puntos críticos de enlace obtenidos del análisis AIM del anión **3-DFT_g** (plano definido por los átomos Pt, O2 y O3).

Tabla 2.1. Propiedades obtenidas del análisis de la función de densidad electrónica ($\rho(r)$) en puntos críticos de enlace seleccionados obtenidos del análisis topológico de $\rho(r)$ para el complejo **3-DFT_g**

Complex	3-DFT_g
	(H10...O2)
$\rho(r)$ (au)	0.035
$\nabla^2\rho(r)$	0.103
Ellipticity	0.018
O...H length (Å)	1.85
BP length (Å)	1.87
O...CP length (Å)	1.2
H...CP length (Å)	0.67
$G(r)$ (au)	0.027
$V(r)$ (au)	-0.028
$H(r)$ (au)	-0.001
$G(r)/\rho(r)$	0.763
$E(\text{HB, kcal/mol})$	-8.6

BP: Distancia de enlace; CP: Punto crítico; HB: Enlaces de hidrógeno

Además, el análisis de la superficie de energía potencial del complejo en disolución muestra cómo la elongación de uno de los enlaces N-H de la molécula de amoníaco coordinada, paso previo a la tautomerización, resulta ser un proceso altamente desfavorable. Así, la elongación del enlace N-H hasta 1.6 Å requiere de una energía próxima a 15 kcal/mol (figura 2.6).

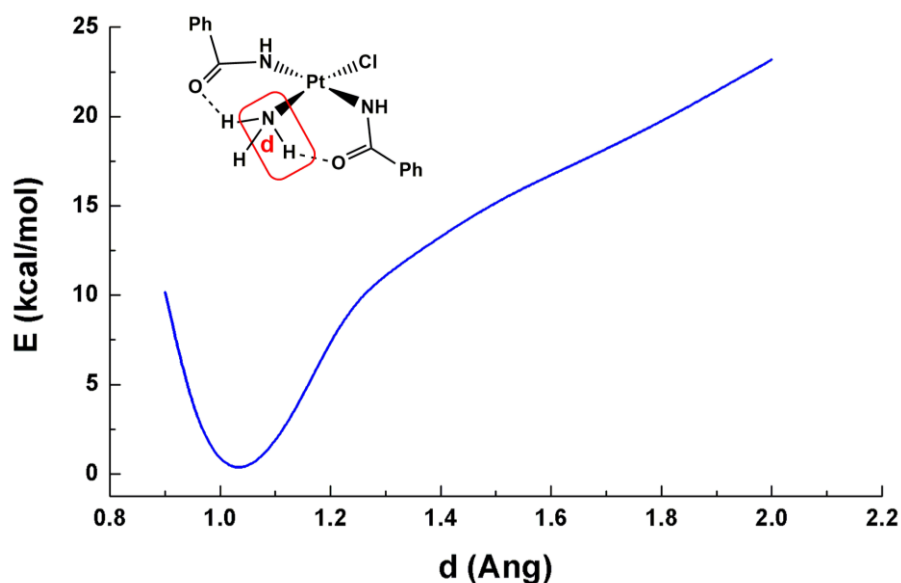


Figura 2.6. Perfil de energía calculado para la elongación del enlace N-H del ligando amoniaco en el complejo **3a-DFT_{DCM}**.

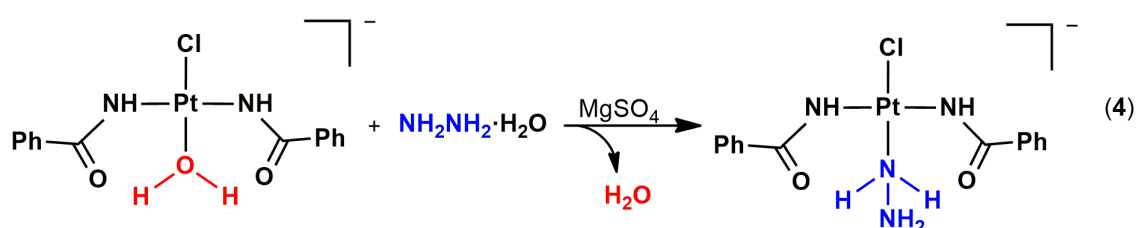
2.2. Proceso de sustitución con hidrazina (NH₂NH₂)

El éxito logrado en la coordinación de amoniaco sobre el fragmento [PtCl(NHCOPh)₂]⁻ nos ha empujado a estudiar el mismo proceso con la molécula de hidracina por su similitud tanto química como estructuralmente. La hidracina es un líquido incoloro con un olor similar al del amoníaco y que libera vapores cuando está expuesto al aire. Sus propiedades químicas alcalinas son similares a las del amoniaco. De hecho, la hidracina puede obtenerse cuando dos moléculas de amoniaco se enlazan eliminando una molécula de H₂. Cada subunidad NH₂ tiene estructura piramidal, con una distancia entre ambos átomos de nitrógeno de 1,45 Å, adoptando una conformación de tipo “gauche”. Comercialmente está disponible en forma de monohidrato ya que en forma anhidra es altamente tóxica y peligrosamente inestable. La exposición a altos niveles de hidracina pueden causar en un corto plazo de tiempo irritación de los ojos, nariz y garganta, mareos, náuseas, e incluso provocar un estado de coma si la exposición es más duradera. Asimismo, existe correlación entre la exposición a hidracina y un aumento en la incidencia de cáncer de pulmón, de cavidad nasal y tumores hepáticos.¹⁷ Industrialmente, la hidracina se utiliza para la preparación de espumas poliméricas así como precursor de catalizadores de polimerización y

fármacos. Adicionalmente, se ha empleado como combustible para aviones militares, misiles, o cohetes espaciales.

2.2.1. Reacción de NH_2NH_2 con $[\text{NBu}_4]\text{trans-}[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{H}_2\text{O})]$

Para llevar a cabo esta reacción se tomó como base el procedimiento sintético seguido con el amoniaco. Así, se comienza la reacción a baja temperatura (-20°C) y en presencia de sulfato de magnesio anhidro, con el objeto de captar tanto las moléculas de agua liberadas como las de hidratación de la hidracina. Tras 3 horas de reacción se deja subir la temperatura hasta 20°C y se comprueba por ^1H -RMN que la reacción ha progresado muy poco por lo que se añade un exceso de hidracina. Esta acción, a pesar de lo esperado, no provoca un mayor avance de la reacción, probablemente a causa de la presencia de nuevas moléculas de agua a causa del empleo de hidracina hidratada. Así, el proceso que ha terminado generando el producto final requiere la renovación del sulfato de magnesio cada 2 horas, con lo que se consigue retirar todas las moléculas de agua provenientes del complejo **2a** y de la hidracina hidratada. Con esto se desplaza el equilibrio a la formación del complejo que contiene la hidracina (reacción 4), que se obtiene como un sólido blanco de formula $[\text{NBu}_4]\text{trans-}[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{NH}_2\text{NH}_2)]$ (**4**).



2.2.2. Caracterización del complejo $[\text{NBu}_4]\text{trans-}[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{NH}_2\text{NH}_2)]$ (**4**)

Una vez aislado el complejo, se ha procedido a su caracterización mediante las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales. El espectro de IR muestra bandas de vibración de enlaces N-H a 3383 cm^{-1} , junto con las bandas típicas del ligando benzamidato a 1604 cm^{-1} (C=O) y 1556 cm^{-1} (C-N). Además, se puede comprobar la presencia del ligando cloruro y del contraión tetrabutilamonio, que dan lugar a sus características bandas de vibración a 303 cm^{-1} (Pt-Cl) y 881 cm^{-1} (N-C), respectivamente.

El espectro ^1H -RMN en diclorometano- d_2 a temperatura ambiente muestra la presencia de los protones aromáticos del benzamidato en torno a 7.7, y 7.4 ppm, las señales típicas del catión tetrabutilamonio a 3.29, 1.61, 1.37, y 0.94 ppm, y tres señales anchas a 3.67, 5.82 y 9.72 ppm, que corresponden a los protones unidos directamente a los átomos de nitrógeno. La señal a 5.82 ppm corresponde al nitrógeno del benzamidato, mientras que las señales a 3.67 y a 9.72 corresponden, respectivamente, a los dos protones del nitrógeno libre de la hidracina y a los dos protones del nitrógeno coordinado al átomo de platino. Es conveniente destacar que esta última señal muestra satélites de platino con constante de acoplamiento $^2J_{\text{H-Pt}} = 78$ Hz. Para confirmar esta asignación se ha realizado un experimento bidimensional $^1\text{H},^{15}\text{N}$ -HMQC a 232K (figura 2.7), en el que se observan tres señales que están de acuerdo con la presencia de tres tipos de protones unidos a nitrógeno en **4**. En este contexto, hay que remarcar que el espectro $^1\text{H},^{15}\text{N}$ -HMQC del complejo **4** muestra indirectamente el desplazamiento de los átomos de nitrógeno correspondientes a los ligandos amidato (87.3 ppm), valor consistente con el observado para el átomo de nitrógeno de los ligandos amidato en el complejo **2a** (88.0 ppm).

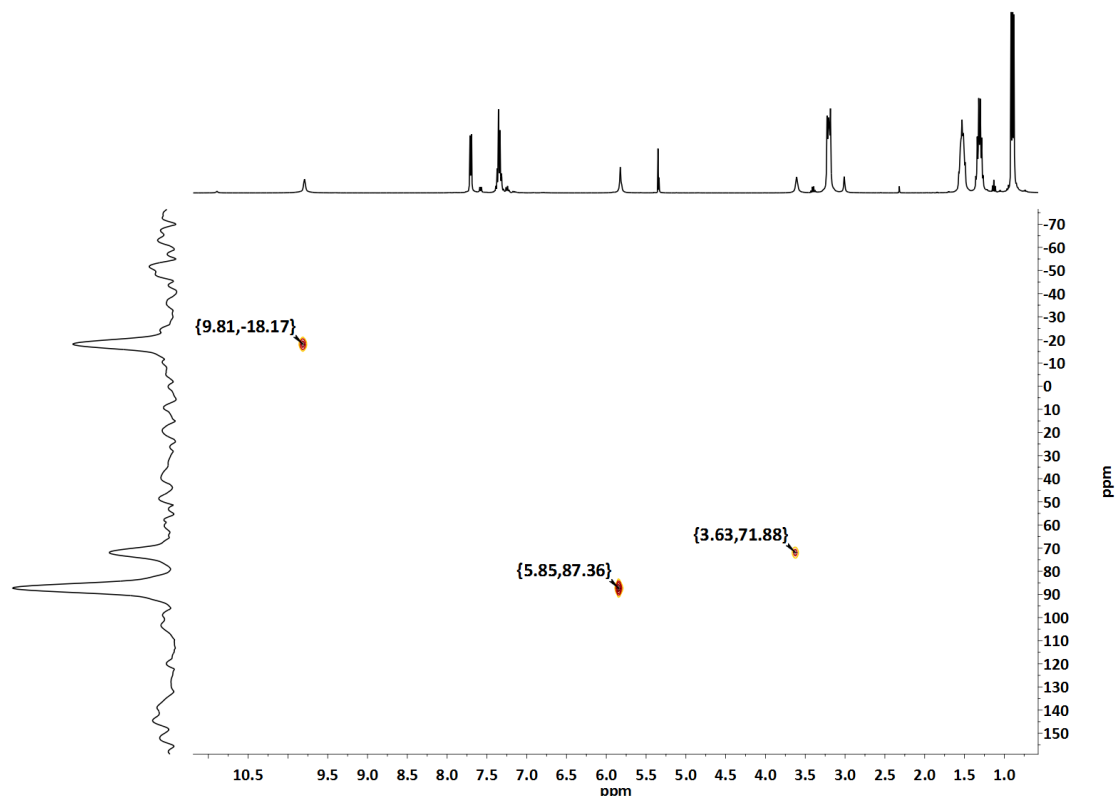


Figura 2.7. Espectro bidimensional ^1H , ^{15}N -HMQC a 232 K del complejo **4**.

Mediante espectrometría de masas, utilizando la técnica de ionización por electrospray en modo negativo (ESI⁻), del complejo **4** se detecta una señal de masa/carga 503.1 y un patrón consistente con el anión $[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{NH}_3)]^-$.

2.2.3. Cálculos DFT del complejo $[\text{NBu}_4]\text{trans}-[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{NH}_2\text{NH}_2)]$ (**4**)

Siguiendo una metodología análoga a la llevada a cabo para **3**, y en ausencia de la estructura cristalina obtenida por rayos X para el complejo **4**, se ha analizado la superficie de energía potencial en disolución del anión complejo *trans*- $[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{NH}_2\text{NH}_2)]^-$ al nivel de teoría DFT/M06. En dicha superficie se han encontrado diversas estructuras que corresponden a mínimos de energía. Las geometrías más favorecidas corresponden a especies en las que se produce la coordinación $\kappa^1\text{-N}$ de la hidracina, sin que se observe ruptura de enlaces N-H (**4a-DFT_{DCM}**, **4b-DFT_{DCM}**, **4c-DFT_{DCM}**), con los ligandos benzamidato orientados hacia el ligando hidracina de forma que esta enlazada a los dos amidatos por enlaces de hidrógeno entre el oxígeno del amidato y los hidrógenos de la hidracina, ya sea de los hidrógenos del átomo de nitrógeno unido a platino o del nitrógeno terminal. Otras

estructuras tautómeras resultantes de la ruptura de estos enlaces (**4d-DFT_{DCM}**, **4e-DFT_{DCM}**) están claramente desfavorecidas con respecto a las anteriores (figura 2.8) lo que puede estar correlacionado con la ausencia de dos enlaces de hidrógeno puentes de O...H, y con la especie benzoiminol presente en dichas formas tautoméricas.

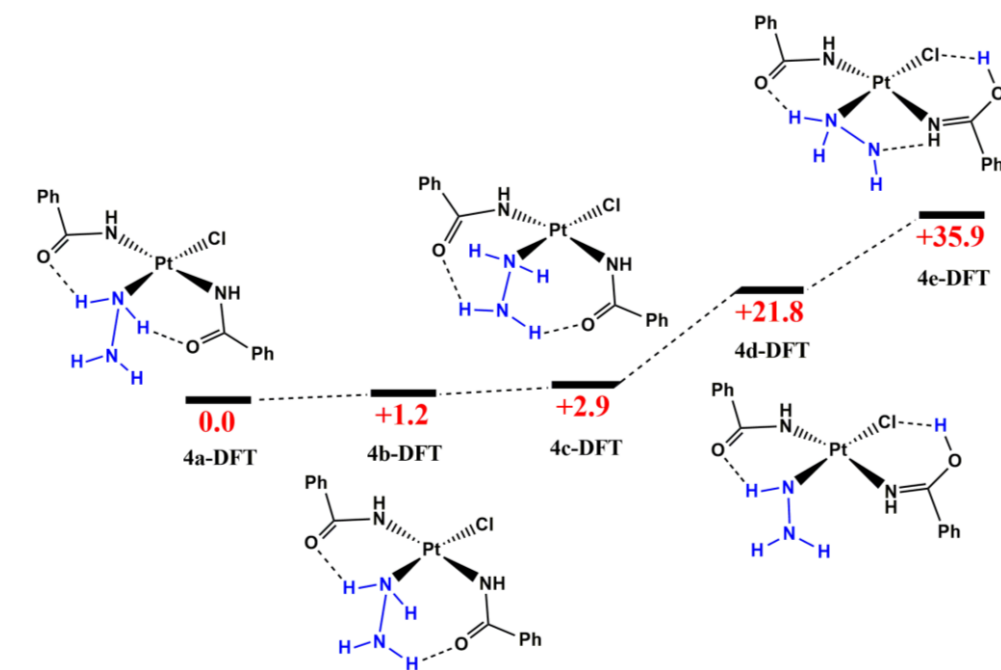


Figura 2.8. Diagrama de energía libre (kcal/mol) para algunos procesos de tautomerización del complejo **4** en diclorometano.

El espectro de RMN de ^1H pone de manifiesto la presencia de dos tipos de señales de protón para el ligando hidracina en **4**. Ello es consistente con las estructuras de mínimos de energía más favorables obtenidas, y además sugiere que el hipotético intercambio entre ellos es un proceso lento en relación a la escala de medida del RMN. Dicho proceso, que causaría la equivalencia magnética de los cuatro protones del ligando N-coordinado y por tanto su coalescencia en una única señal en el espectro, ha sido evaluado teóricamente. La barrera energética calculada ($\Delta G^\ddagger_{\text{DCM}} = 31.4$ kcal/mol) sugiere que dicho proceso es lento, lo que está de acuerdo con la observación de dos grupos de señales para los protones del ligando.

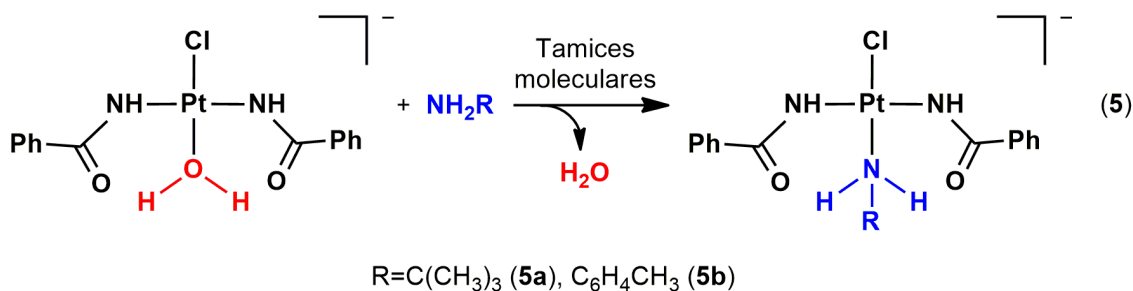
2.3. Procesos de sustitución con ligandos de tipo amina

Las aminas son compuestos orgánicos de carácter básico que se pueden considerar derivados del amoníaco al sustituir alguno de los hidrógenos de este por

cadena orgánica. Según su grado de sustitución se clasifican como aminas primarias, secundarias o terciarias. Las aminas elegidas para este estudio han sido la *tert*-butilamina y la *p*-toluidina. Se trata de dos aminas primarias con buena capacidad dadora, gracias a los grupos orgánicos que incorporan. En este contexto, se han estudiado previamente complejos de platino con aminas diversas como posibles fármacos antitumorales.¹⁸

2.3.1. Reacción de aminas primarias con $[\text{NBu}_4]\text{trans}[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{H}_2\text{O})]$

En un primer experimento, realizado en tubo de RMN, la adición de dos equivalentes de amina a disoluciones del complejo **2a** en diclorometano- d_2 , en condiciones de presión y temperatura ambiente, produjo el desplazamiento de una pequeña parte del ligando acua en el complejo de partida, estableciéndose lo que parece ser un equilibrio dinámico. Así, para desplazar el equilibrio y forzar la sustitución completa se llevó a cabo la reacción atmosfera inerte introduciendo un agente que capture las moléculas de agua liberadas en la reacción (tamices moleculares de 4 Å) y aumentando la proporción complejo:amina (1:4). En estas condiciones se ha conseguido la conversión completa y los amino derivados de platino(II) han podido ser aislados con rendimientos razonablemente buenos (68% **5a**, 76% **5b**).



2.3.2. Caracterización de los complejos $[\text{NBu}_4]\text{trans}[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{NH}_2\text{R})]$ (5)

Ambos complejos se han caracterizado analítica y estructuralmente mediante las técnicas habituales. Por espectroscopia de infrarrojo podemos comprobar la permanencia de los ligandos amidato existentes en el producto de partida, como demuestran las bandas de vibración de tensión de los enlaces C-O y C-N del amidato, en torno a 1615-1611 y 1557-1541 cm^{-1} , respectivamente. Es significativa también la

presencia de la banda característica del tetrabutilamonio, a 887 cm^{-1} , que sugiere el carácter aniónico del complejo. Además, se observa en ambos espectros una banda correspondiente a vibraciones de tensión Pt-Cl a $322\text{-}320\text{ cm}^{-1}$.

El ^1H -RMN permite identificar dos señales propias de protones unidos a nitrógeno en ambos complejos, por su forma ensanchada y el desplazamiento químico al que se encuentran. La asignación de estas señales se confirma inequívocamente a través de los espectros bidimensionales $^1\text{H},^{15}\text{N}$ -HMQC, que muestran los acoplamientos H-N correspondientes (figuras 2.9 y 2.10). Así, la señal propia del NH ligando amina se encuentra a 8.36 ppm y 10.88 ppm para los complejos **5a** y **5b**, respectivamente, mientras que la del benzamidato aparece a un desplazamiento similar al encontrado en el complejo **2a**, en torno a 5.7 ppm. Además, en los espectros de ^1H -RMN se puede apreciar la señal de los grupos metilo a 1.34 ppm para el complejo **5a**, propios de la *terc*-butilamina, y los protones de la *p*-toluidina para el complejo **5b** a 7.22, 7.03, y 2.26 ppm. También aparecen, para ambos complejos, las señales debidas a los protones aromáticos de los ligandos benzamidato y las de los protones del catión tetrabutilamonio.

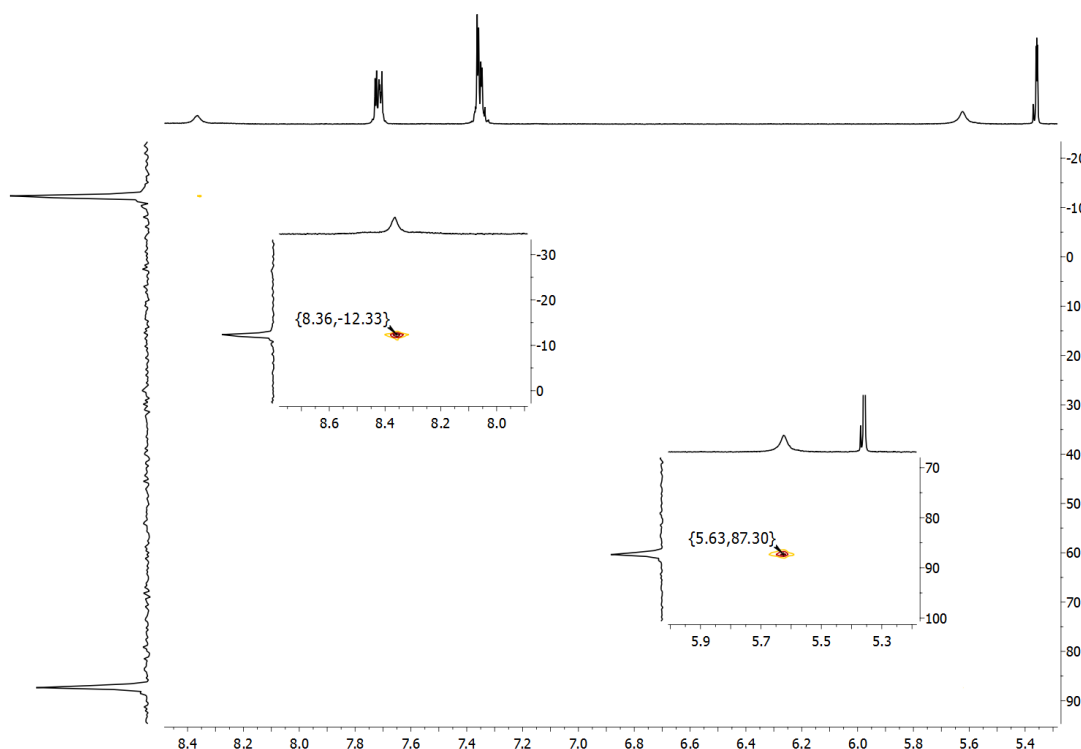


Figura 2.9. Vista parcial del espectro bidimensional $^1\text{H},^{15}\text{N}$ -HMQC del complejo **5a**.

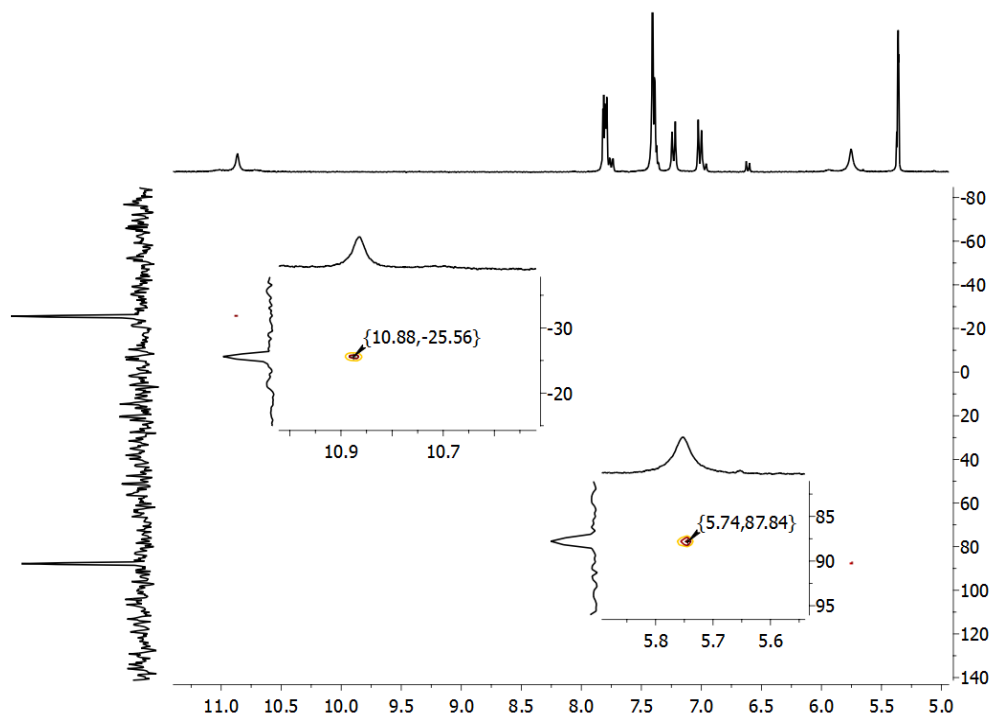


Figura 2.10. Vista parcial del espectro bidimensional ^1H , ^{15}N -HMQC del complejo **5b**.

Mediante espectrometría de masas se han podido obtener evidencias adicionales de la existencia de los iones moleculares de ambos complejos. Así, por electrospray de alta resolución (HRMS) en modo negativo se ha observado, para el complejo **5a**, un pico con una relación masa/carga de 544.110 y una distribución isotópica consistente con el anión $[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3)]^-$, mientras que, por ionización vía electrospray (ESI) en modo negativo, se ha observado para **5b** un pico con una relación masa/carga de 577.1 y distribución isotópica consistente con el anión $[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3)]^-$.

La obtención de monocristales adecuados del complejo **5b** ha permitido confirmar la estructura propuesta por difracción de rayos X (figura 2.11), cuyos valores de distancias y ángulos de enlace más significativos se recogen en la tabla 2.2. Como se puede observar se trata de un complejo mononuclear de platino(II) con geometría plano cuadrada ligeramente distorsionada (ángulos en torno a 177 - 178°), en la que los ligandos benzamidato se encuentran en disposición mutuamente *trans*. Se observa además la formación de enlaces de hidrógeno entre los oxígenos de estos grupos y los hidrógenos (NH) del ligando *p*-toluidina, que contribuyen de modo importante a la estabilidad del complejo formado, al igual que en los complejos con agua, amoníaco e

hidracina. El carácter diferente de los átomos de nitrógeno de la *p*-toluidina (N3) y los benzamidatos (N1 y N2) se aprecia claramente en las distancias de enlace, con valores de 2.0452(18) Å para el ligando neutro y 2.016(2) o 2.019(2) Å para los aniónicos. Hay que señalar también que se mantiene la deslocalización electrónica característica de los ligandos amidato con sus distancias de enlace N-C y C-O en torno a 1.32, y 1.26 Å, respectivamente.

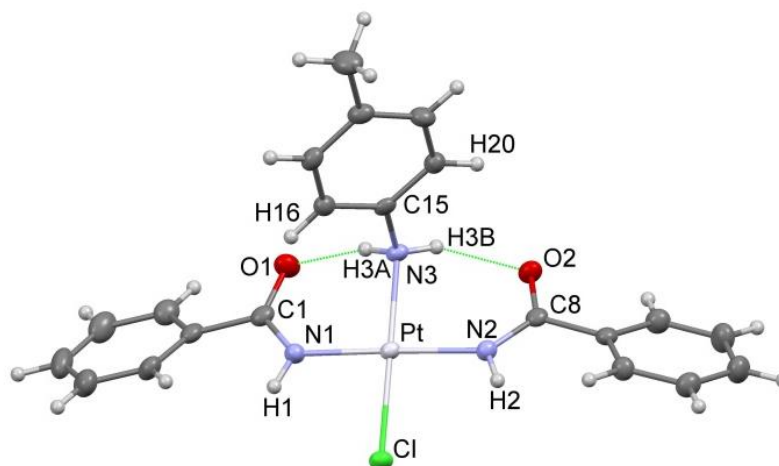


Figura 2.11. Estructura molecular del complejo $[NBu_4]trans-[PtCl(NHCOPh)_2(NH_2C_6H_4CH_3)]$ (**5b**).

Tabla 2.2. Distancias y ángulos más significativos del complejo $[NBu_4]trans-[PtCl(NHCOPh)_2(NH_2C_6H_4CH_3)]$ (**5b**).

Complejo 5b			
Distancias de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
Pt-N1	2.016(2)	N1-Pt-N2	177.67(8)
Pt-N2	2.019(2)	N1-Pt-N3	90.83(9)
Pt-N3	2.0452(18)	N2-Pt-N3	90.15(9)
Pt-Cl	2.3131(5)	N1-Pt-Cl	88.93(6)
N1-C1	1.320(3)	N2-Pt-Cl	90.12(6)
N1-H1	0.82(3)	N3-Pt-Cl	178.97(6)
N2-C8	1.318(3)	C1-N1-Pt	130.56(17)
N2-H2	0.80(3)	C1-N1-H1	114(2)
N3-C15	1.440(3)	Pt-N1-H1	114.8(19)
N3-H3A	0.91(3)	O1-C1-N1	124.1(2)
N3-H3B	0.86(3)	H3A-N3-H3B	111(3)
O1-C1	1.260(3)	C15-N3-Pt	114.34(14)
O2-C8	1.260(3)	C15-N3-H3A	110.6(19)
		Pt-N3-H3A	102.3(18)

2.4. Procesos de sustitución con ligandos de tipo piridina

Los ligandos de tipo piridina pertenecen a la familia de los compuestos heterocíclicos aromáticos. La piridina posee un sistema conjugado de seis electrones π que se encuentran deslocalizados sobre el anillo. Cumple por tanto la regla de Hückel aunque, a diferencia del benceno, la densidad electrónica no se encuentra distribuida uniformemente en el anillo. La piridina es una base de Lewis con propiedades similares a las de las aminas terciarias aunque menos básica. Su uso como ligando en química de la coordinación es ampliamente conocido, así como de sus derivados más comunes, como la 2,2'-bipiridina y la 1,10-fenantrolina,¹⁹ los cuales son capaces de enlazarse fuertemente a núcleos metálicos gracias al efecto quelante.

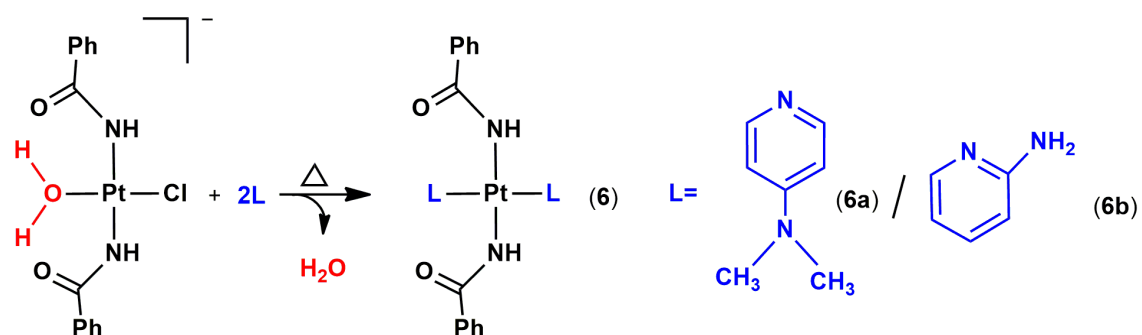
Para este estudio se han elegido las piridinas 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y 2-aminopiridina, que a causa del efecto resonante de los sustituyentes presentan mayor nucleofilia que la piridina y, por tanto, tendrán a priori una mayor capacidad coordinante que la piridina. Hay que remarcar que complejos de platino con ligandos de tipo piridina como la 4-metilpiridina o 4-acetilpiridina han demostrado actividad antitumoral frente varias líneas de células cancerígenas.²⁰

2.4.1. Reacción de 4-dimetilaminopiridina y 2-aminopiridina con $[\text{NBu}_4]\text{trans-}[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{H}_2\text{O})]$.

Los intentos de sustitución sobre el complejo **2a** con ligandos N-dadores de tipo piridina en condiciones análogas a las utilizadas anteriormente han resultado infructuosos, por lo que se ha optado por utilizar otros disolventes y condiciones de reacción más drásticas. Se ha conseguido obtener el complejo *trans*- $[\text{Pt}((\text{NHCOPh})_2(\text{NC}_5\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2)_2]$ (**6a**) con un rendimiento del 30% realizando la reacción en acetona a reflujo. Sin embargo, el producto se obtiene impurificado con otras especies, por lo que no se puede considerar un procedimiento aceptable. Con intención de forzar la sustitución del ligando cloruro se ha ensayado la adición de sales de talio (I) a la mezcla de reacción, lo que podría favorecer la formación de la sal insoluble (TlCl) facilitando así la sustitución. Sin embargo, la reacción que se produce

lleva, tras la eliminación de un sólido blanco, a una disolución de color azul que corresponde a una mezcla de productos que no se consiguió separar ni identificar.

A la vista de estos resultados se opta por aumentar la temperatura y la presión trabajando en un sistema cerrado. Para ello se emplea un schlenk provisto de llave de punzón y la mezcla de reacción en acetona se calienta a una temperatura de 65°C. De esta manera, tras 1 hora se consigue un precipitado blanco que se aísla e identifica como el producto disustituido puro, obteniéndose un rendimiento del 40%. Mediante un procedimiento análogo con el ligando 2-aminopiridina se obtiene el complejo *trans*-[Pt((NHCOPh)₂(NC₅H₄NH₂)₂)] (**6b**) también como un sólido blanco, aunque con menor rendimiento.



2.4.1. Caracterización de los complejos [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOPh)₂(L)₂] (**6**)

Los complejos **6a** y **6b** se han caracterizado mediante las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales, aunque la baja solubilidad del complejo **6b** dificulta su caracterización mediante RMN. Entre las absorciones que muestran los espectros de IR de los complejos **6a** y **6b** destacan las señales correspondientes a las vibraciones de los anillos aromáticos, tanto de fenilos como de piridinas, a 1724 (**6a**), 1647 (**6b**), 1449, 1435 y 1428 cm^{-1} (**6a** y **6b**). Además encontramos bandas propias de las vibraciones de tensión de los enlaces N-H a 3378 (**6a**), y 3390 (**6b**) cm^{-1} , así como las de los grupos benzamidato en el rango 1609-1589 cm^{-1} para ambos complejos. Se puede comprobar la ausencia de la banda propia del tetrabutilamonio, lo que confirma la formación de complejos neutros en ambas reacciones.

El espectro de ^1H -RMN del complejo **6a** en diclorometano- d_2 a temperatura ambiente muestra una señal ancha a 5.23 ppm, correspondiente al hidrógeno unido al

átomo de nitrógeno del ligando benzamidato, dos dobletes a 6.40 ppm ($^3J_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$) y 8.48 ppm ($^3J_{\text{H-H}} = 80 \text{ Hz}$) correspondientes a los hidrógenos del anillo piridínico, y otros dos grupos de señales a 7.72 y 7.35 ppm correspondientes a los protones aromáticos de los ligandos benzamidato. Estas asignaciones son coherentes con los acoplamientos observados en el espectro de RMN ^1H , ^1H -COSY (figura 2.12).

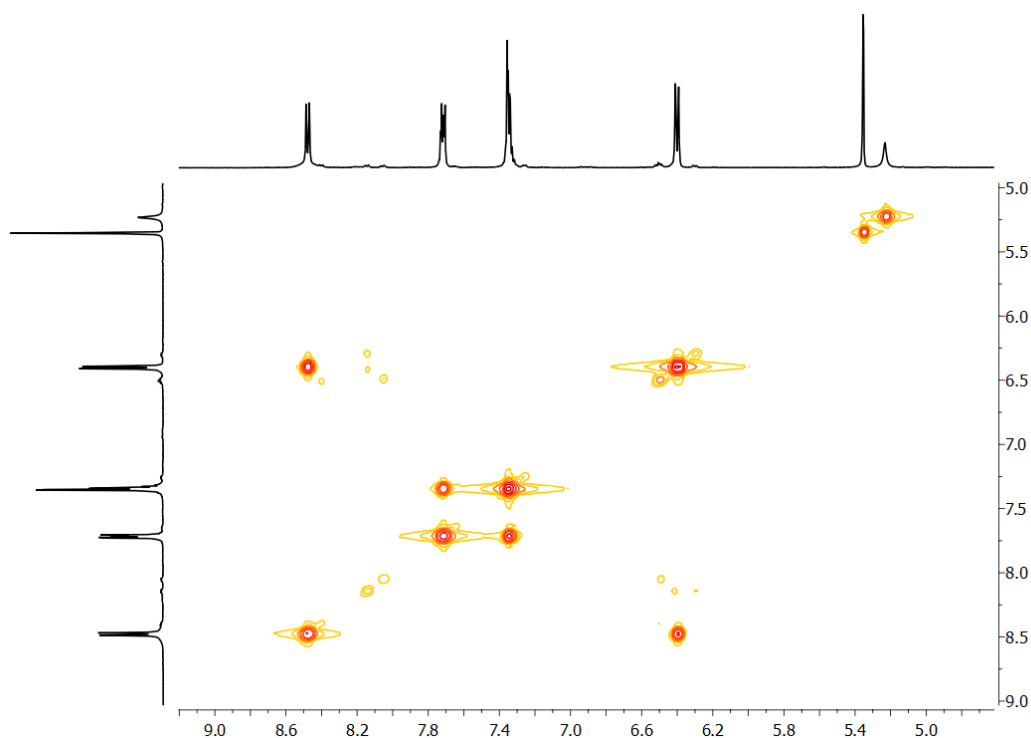


Figura 2.12. Espectro de RMN ^1H , ^1H -COSY del complejo *trans*-[Pt(NHCOPh) $_2$ (NC $_5$ H $_4$ N(CH $_3$) $_2$) $_2$] (**6a**).

El espectro de ^1H -RMN del complejo **6b** se ha realizado en dimetilsulfóxido- d_6 , debido a la falta de solubilidad del complejo en diclorometano, y muestra ocho señales (figura 2.13). Los ligandos benzamidato dan lugar a un singlete ancho (5.68 ppm), correspondiente a los protones NH, y dos grupos de señales (7.27 y 7.74 ppm), correspondientes a los protones arílicos. Los ligandos 2-aminopiridina dan lugar a un singlete ancho (7.93 ppm), asignable a los protones unidos a N, además de un doblete (8.81 ppm), un multiplete a 7.33 ppm, un aparente doblete a 6.54 ppm y finalmente, un multiplete con aspecto de triplete a 6.38 ppm.

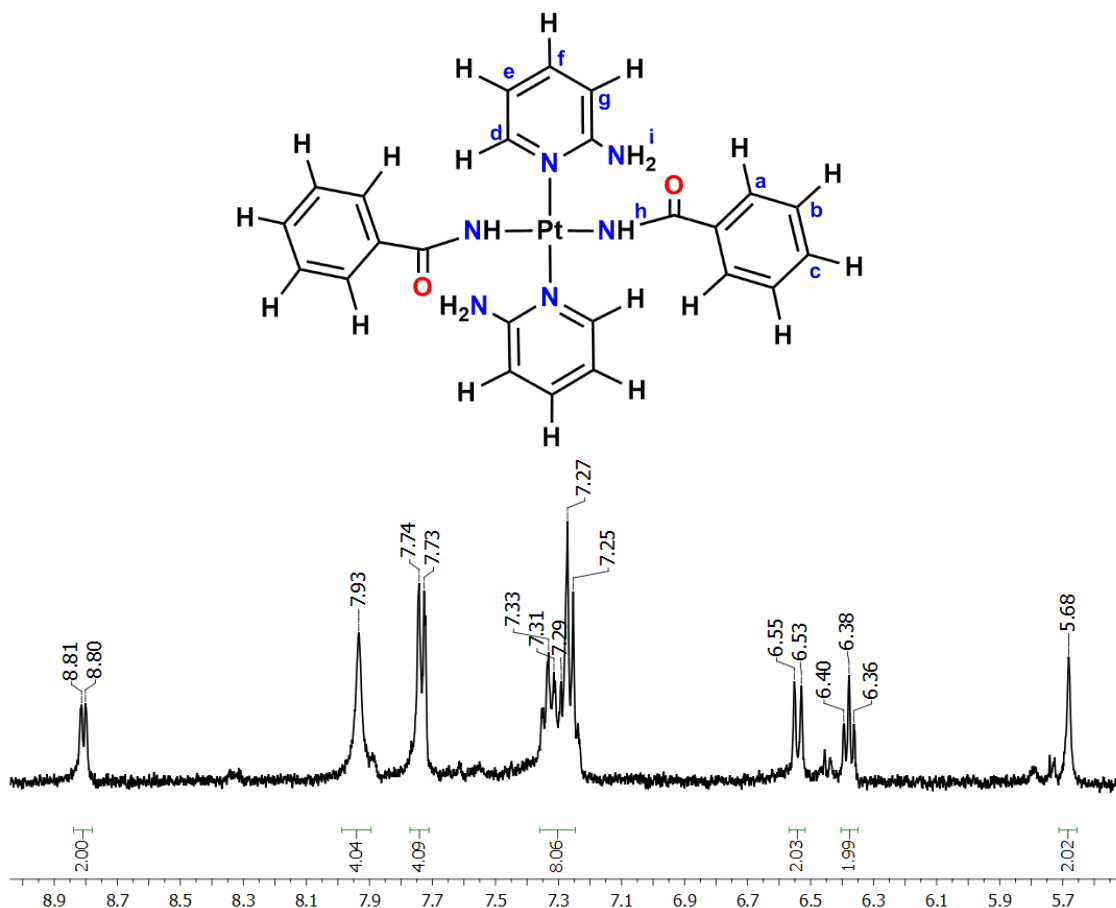


Figura 2.13. ^1H -RMN y estructura propuesta para el complejo *trans*- $[\text{Pt}(\text{NHCOPh})_2(\text{NC}_5\text{H}_4\text{NH}_2)_2]$ (**6b**) con la numeración empleada en la parte experimental.

Mediante espectrometría de masas (MALDI+) se observa un pico con relación masa/carga de 584.2 para el complejo **6a** y un patrón compatible con el catión $[\text{Pt}((\text{NHCOPh})_2(\text{NC}_5\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2)\text{H})]^+$. Utilizando la misma técnica para el complejo **6b** se ha podido observar un pico de masa/carga 624.2 y patrón consistente con el catión $[\text{Pt}((\text{NHCOPh})_2(\text{NC}_5\text{H}_4\text{NH}_2)_2\text{H})]^+$.

Además, la obtención de monocristales del complejo **6a** aptos para su estudio por difracción de rayos X ha permitido determinar su estructura, según se muestra en la figura 2.14. Los valores de distancias y ángulos de enlace más significativos se recogen en la tabla 2.3. La estructura confirma el carácter mononuclear del complejo de platino(II) y la disposición mutuamente *trans* de la pareja de ligandos 4-dimetilaminopiridina y también de la pareja de ligandos benzamidato, respectivamente, con el átomo de platino situado en un centro de inversión. El

entorno del átomo de platino muestra una geometría plano cuadrada casi perfecta, que se aprecia en los ángulos de enlace (90°) y los valores casi idénticos de las distancias Pt-N.

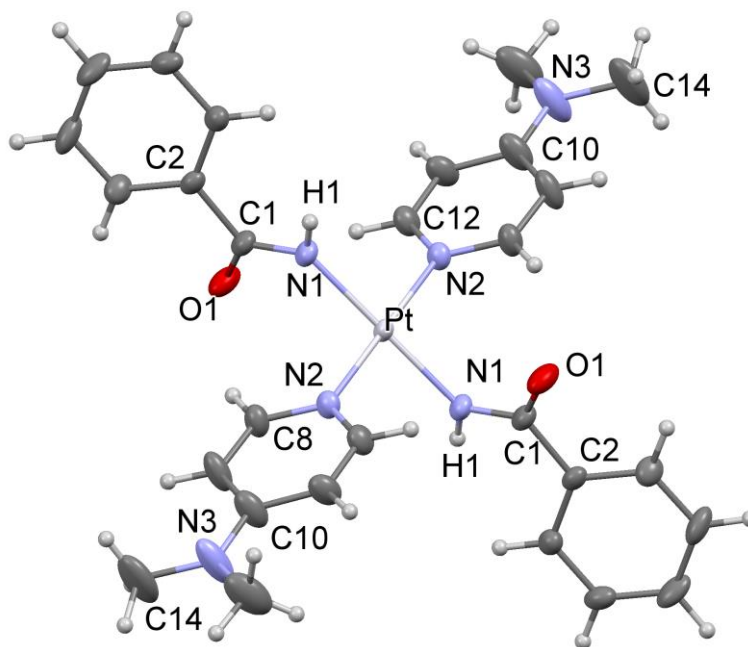


Figura 2.14. Estructura molecular del complejo *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(NC₅H₄N(CH₃)₂)] (**6a**)

Es interesante observar que las distancias N2-C12 y N3-C10 son iguales, debido a que el átomo de nitrógeno del grupo amino tiene un entorno triangular plano. Ello muestra que la deslocalización electrónica del anillo piridínico se extiende al sustituyente en *para*, dando lugar a una geometría plana en el mismo. Igualmente, en el ligando benzamidato también se aprecia la deslocalización electrónica en las distancias de enlace N1-C1 y C1-O1, intermedias entre enlace simple y enlace doble, como es característico en el enlace peptídico.

Tabla 2.3. Distancias y ángulos más significativos del complejo *trans*-
[Pt(NHCOPh)₂(NC₅H₄N(CH₃)₂)₂]

Complejo 6a			
Distancias de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
Pt-N(2)	2.010(3)	N(2)-Pt-N(#2)	180.00(11)
Pt-N(1)	2.012(4)	N(2)-Pt-N(1)	89.75(14)
O(1)-C(1)	1.248(5)	N(2)-Pt-N(1)	90.25(14)
N(1)-C(1)	1.322(5)	C(10)-N(3)-C(13)	120.7(4)
N(1)-H(1)	0.82(5)	C(10)-N(3)-C(14)	120.9(4)
N(2)-C(8)	1.350(5)	C(13)-N(3)-C(14)	118.0(4)
N(2)-C(12)	1.351(5)	C(1)-N(1)-Pt	127.0(3)
N(3)-C(10)	1.351(6)	C(1)-N(1)-H(1)	109(3)
N(3)-C(13)	1.447(6)	Pt-N(1)-H(1)	124(3)
N(3)-C(14)	1.456(6)	O(1)-C(1)-N(1)	122.7(4)

En la celdilla unidad existen dos moléculas de agua por molécula de complejo, que establecen enlaces de hidrógeno entre sí y con los átomos de oxígeno del ligando benzamidato, actuando por tanto de puente entre las moléculas del complejo de platino (figura 2.15). Además, en cada plano paralelo las moléculas de agua van alternando su posición, señaladas en amarillo y en rojo. De este modo, a través de estos enlaces de hidrógeno, se establecen cadenas de moléculas alineadas.

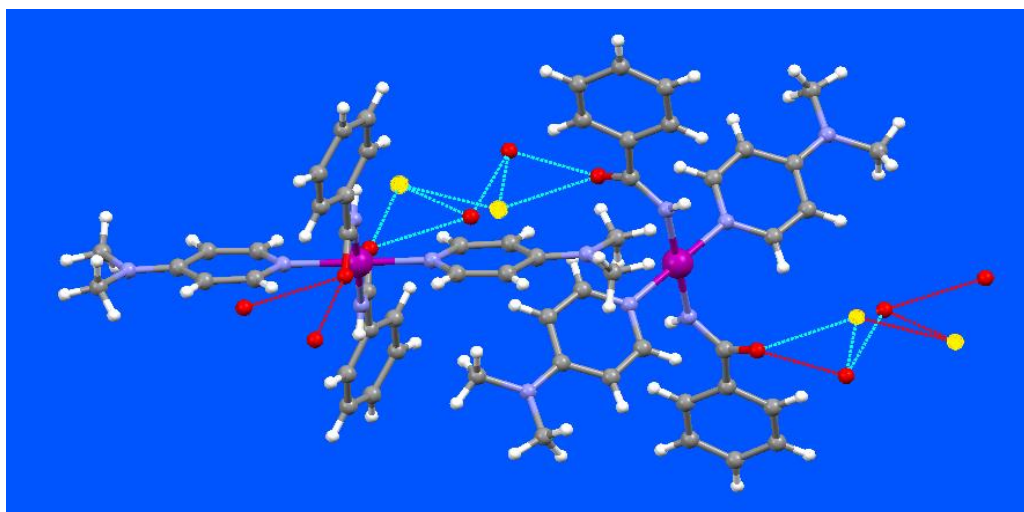


Figura 2.15. Enlaces de hidrógeno entre moléculas de agua y complejo *trans*-
[Pt(NHCOPh)₂(NC₅H₄N(CH₃)₂)₂] (**6a**).

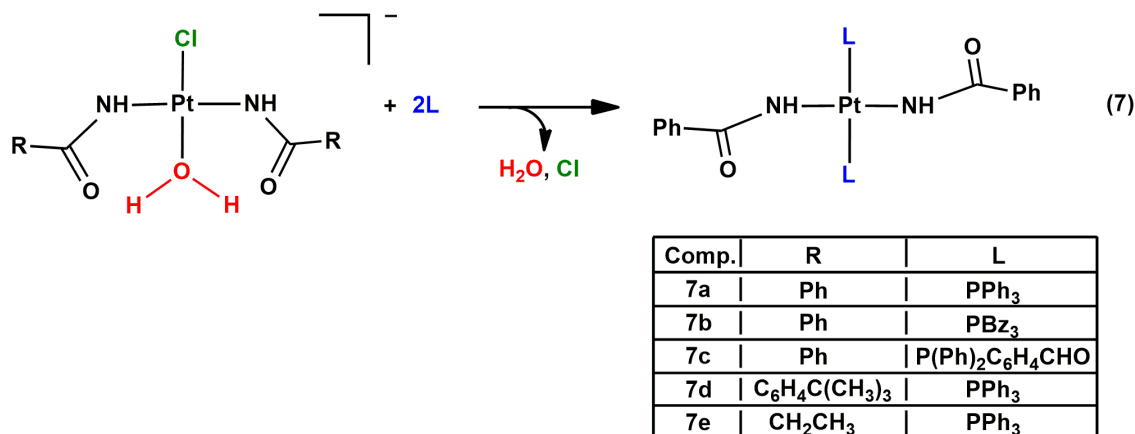
2.5. Procesos de sustitución con ligandos fosfano

Los ligandos fosfano de fórmula PR_3 están formados por tres sustituyentes orgánicos unidos covalentemente a un átomo de fósforo que actúa como σ -dador a través de su par de electrones libre. En general los trialquilfosfanos son poco estables al aire y sufren una rápida oxidación por parte del oxígeno atmosférico, mientras que los triarilfosfanos son marcadamente más estables. Estos últimos son típicamente sólidos blancos con altos puntos de fusión, por lo que han sido escogidos como ejemplos de fosfanos monodentados para nuestro estudio.

Complementariamente se han utilizado ligandos de tipo difosfano, que puedan actuar como ligandos bidentados. Estas especies son relativamente estables al aire y, de modo análogo a otros fosfanos monodentados, han sido incorporados con éxito en complejos que han mostrado una eficaz actividad antitumoral.^{19b} Al tratarse de ligandos bidentados pueden presentar tres formas posibles de coordinación: monodentada, bidentada quelato y bidentada puente. En este contexto hay que destacar la influencia que tiene la longitud del espaciador orgánico que une los átomos de fósforo en el modo de coordinación al centro metálico. Así, la coordinación de tipo quelato a un centro metálico de un difosfano con espaciador de un átomo de carbono genera un anillo de cuatro miembros, lo que se traduce en una elevada tensión angular y, en general, una cierta desestabilización energética. Sin embargo la coordinación bidentada quelato de un difosfano con espaciador de dos átomos de carbono produce un anillo de cinco miembros, lo que genera un metalociclo menos tensionado y, en términos generales, más favorable, y estable.

2.5.1. Reacción de PR'_3 con $[NBu_4]trans-[PtCl(NHCOR)_2(H_2O)]$. Complejos *trans*- $[Pt(NHCOR)_2(PR'_3)_2]$ (7)

Los complejos neutros de estequiometría $[Pt(NHCOR)_2(PR'_3)_2]$ se pueden obtener por adición de dos equivalentes del correspondiente fosfano a una disolución del precursor $[NBu_4]trans-[PtCl(NHCOR)_2(H_2O)]$ en diclorometano (reacción 7). La reacción transcurre con un cambio de color de amarillo-verdoso a incoloro y formación de un precipitado blanco que corresponde a los respectivos complejos de platino neutros.



De este modo se han obtenido los complejos *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(PPh₃)₂] (**7a**), *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(PBz₃)₂] (**7b**), *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(PPh₂C₆H₄CHO)₂] (**7c**), *trans*-[Pt(NHCOC₆H₄(CH₃)₃)₂(PPh₃)₂] (**7d**) y *trans*-[Pt(NHCOCH₂CH₃)₂(PPh₃)₂] (**7e**), todos ellos con buenos rendimientos (70-85%). No se ha llevado a cabo el estudio con el resto de amidato complejos debido a la similitud en la reactividad que tienen los derivados **2a**, **2b**, y **2d**, y también a que todos los productos obtenidos son altamente insolubles, lo que reduce sus posibilidades a la hora de usarlos como reactivos de partida o ensayar su aplicación como posibles agentes antitumorales.

Hay que destacar que cuando se lleva a cabo la reacción con un único equivalente de fosfano la reacción conduce, en todos los casos, a una mezcla equimolecular del complejo neutro, con dos ligandos fosfano en disposición *trans*, y producto de partida sin reaccionar. Este resultado parece lógico si consideramos el importante efecto *trans*- del ligando fosfano que provoca que, una vez se ha sustituido el primer ligando, el enlace M-L en posición *trans* se labiliza, lo que facilita la segunda sustitución. De acuerdo con ello, la doble sustitución ha sido observada en todos los casos estudiados. Sin embargo, en uno de ellos (**7c**) la presencia de un grupo aldehído en los sustituyentes del fosfano da lugar a una reacción singular, que se describirá con detalle en el capítulo tres de esta tesis doctoral.

2.5.2. Caracterización de los complejos *trans*-[Pt(NHCOR)₂(PR'₃)₂] (**7**)

Los complejos **7a**, **7b**, **7c**, **7d**, y **7e** se han caracterizado por las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales, aunque debido a la baja solubilidad de todos estos complejos la caracterización en disolución mediante técnicas de RMN ha sido menos exhaustiva. Los espectros de ³¹P-RMN muestran en todos los casos una única señal con los esperados satélites de platino (salvo para **7c**, seguramente por razones de solubilidad), lo que indica la presencia de un único de átomo de fósforo en la molécula, que se encuentra unido directamente al centro de platino (tabla 2.4).

Tabla 2.4. Desplazamiento químico y constantes de acoplamiento en ³¹P-RMN para los complejos *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(PPh₃)₂] (**7a**), *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(PBz₃)₂] (**7b**), *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(PPh₂C₆H₄CHO)₂] (**7c**), *trans*-[Pt(NHCOC₆H₄(CH₃)₃)₂(PPh₃)₂] (**7d**) y *trans*-[Pt(NHCOCH₂CH₃)₂(PPh₃)₂] (**7e**),

Complejo	³¹ P-RMN	
	δ (ppm)	¹ J _{P-Pt} (Hz)
7a	19.32	2934
7b	7.24	2082
7c	25.66	-*
7d	19.31	2948
7e	19.12	2974

*La falta de solubilidad ha impedido la obtención de la constante de acoplamiento.

En los espectros de ¹H-RMN se puede comprobar la presencia de un ligando amidato por cada ligando fosfano en los complejos **7a**, **7b**, **7d** y **7e**. Ello se deduce de la medición comparada entre la integral de las señales de los protones aromáticos o, en el caso de **7e**, de la relación entre la integral de los hidrógenos alifáticos frente a las de los aromáticos de los ligandos fosfano. Además, los espectros muestran un singlete ensanchado, que corresponde al átomo de hidrógeno unido al nitrógeno del grupo amidato, lo que sugiere que los ligandos benzamidato no han sufrido ningún cambio. En el complejo **7c** se ha podido establecer la formula al encontrar igual relación entre de integración de las señales correspondientes al grupo aldehído del fosfano (10.74 ppm) y al protón del NH del amidato (5.25 ppm).

Mediante espectroscopia de infrarrojo se puede comprobar la ausencia de la absorción correspondiente a las vibraciones de los enlaces O-H y Pt-Cl presentes en el complejo de partida, así como la aparición de las bandas características de los fosfanos en torno a 696, 610, 520, 500, y 459 cm^{-1} . Del mismo modo, la permanencia de los ligandos amidato existentes en el producto de partida se confirma por la observación de una única banda de vibración de tensión $\nu(\text{N-H})$, alrededor de 3394-3377 cm^{-1} , y de los enlaces C=O y C-N del amidato, en torno a 1603-1598 y 1568-1553 cm^{-1} , respectivamente. Es conveniente destacar que en el espectro del complejo **7c** se observa además la banda de vibración propia del grupo aldehído a 1691 cm^{-1} . Por último, hay que hacer notar la ausencia de absorciones correspondientes al catión tetrabutylamonio en todos los espectros, lo que está de acuerdo con el carácter neutro de los complejos **7a-e**.

La espectrometría de masas no ha sido útil para la caracterización de esta serie de derivados, ya que su ionización va acompañada de fragmentación, con lo que no se han podido encontrar los iones moleculares de los complejos estudiados. Se han obtenido monocristales aptos para el estudio por difracción de rayos X de los complejos **7a**, **7b**, **7d**, y **7e**. Como puede observarse en las figuras 2.16 y 2.17 se trata de complejos mononucleares con geometría plano cuadrada, donde los ligandos amidato y los ligandos fosfano se encuentran en disposición mutuamente *trans*. Es conveniente citar que todos ellos contienen un centro de inversión sobre el centro de platino, excepto el complejo **7e**. Los datos incluidos en las tablas 2.5 y 2.6 muestran las distancias y ángulos de enlace para los enlaces Pt-N- y Pt-P, que se encuentran dentro de los valores esperados para este tipo de enlaces. Respecto de los ligandos amidato, estos preservan la deslocalización electrónica entre el doble enlace C=O y el enlace C-N, como se puede apreciar en las distancias y ángulos de enlace respectivos.

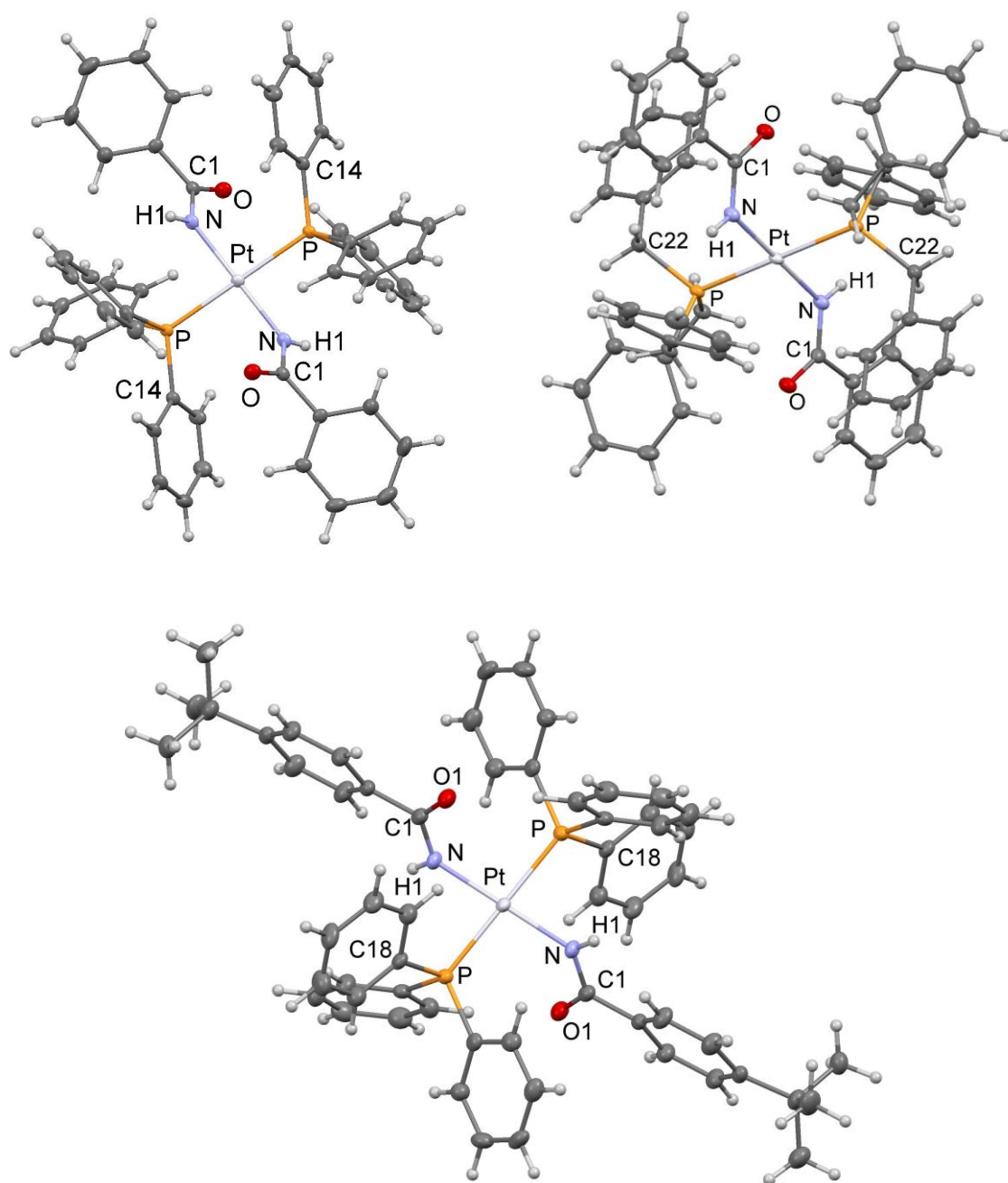


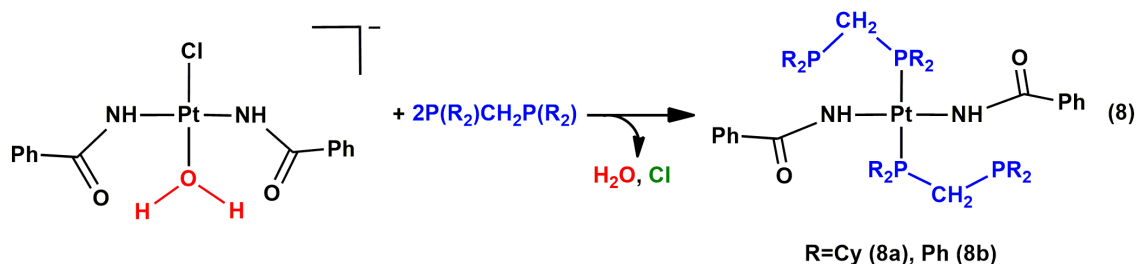
Figura 2.16. Estructura molecular de los complejos neutros *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(PPh₃)₂] (**7a**), *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(P(CH₂Ph)₃)₂] (**7b**), y *trans*-[Pt(NHCOC₆H₄(CH₃)₃)₂(PPh₃)₂] (**7d**).

Tabla 2.6. Distancias y ángulos de enlace más significativos del complejo neutro *trans*-[Pt(NHCOCH₂CH₃)₂(PPh₃)₂] (**7e**)

Complejo 7e			
Distancias de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
Pt-N1	2.028(2)	N1-Pt-N2	177.87(10)
Pt-P1	2.2981(7)	N1-Pt-P2	93.51(7)
O1-C1	1.248(3)	N2-Pt-P2	87.31(7)
N1-C1	1.327(4)	P2-Pt-P1	178.30(3)
N1-H1	0.84(3)	N1-Pt-P1	86.47(7)
Pt-N2	2.030(2)	N1-Pt-P1	92.77(7)
Pt-P2	2.2932(8)	C1-N1-Pt	126.78(19)
		C1-N1-H1	113(2)
		Pt-N1-H1	120(2)
		O1-C1-N1	123,3(3)

2.5.3. Reacción de PR'₂CH₂PR'₂ con [NBu₄] *trans*-[PtCl(NHCOPh)₂(H₂O)]. Complejos *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(κ¹-P-P(R')₂CH₂P(R')₂)₂]

Las reacciones a partir del complejo **2a** con ligandos de tipo difosfano que contienen un único átomo espaciador han dado lugar a los complejos *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(κ¹-P-P(Cy)₂CH₂P(Cy)₂)₂] (**8a**), y *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(κ¹-P-P(Ph)₂CH₂P(Ph)₂)₂] (**8b**), en los que los ligandos P-dadores se coordinan de modo monodentado. La adición de dos equivalentes de los ligandos sobre disoluciones del complejo **2a** en diclorometano produce la lenta precipitación de sendos sólidos blancos que corresponden a los complejos neutros **8a** y **8b**. Cuando estas reacciones se realizan con una estequiometría 1:1 se obtienen mezclas equimoleculares del complejo disustituido y del producto de partida, de modo análogo a lo observado con fosfanos monodentados. Hay que remarcar que en ningún caso se ha observado la formación de especies dinucleares.



2.5.4. Caracterización de los complejos *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(κ¹-P-P(R')₂CH₂P(R')₂)₂] (**8**)

La caracterización de ambos complejos, **8a** y **8b**, se ha realizado mediante las técnicas habituales, siendo más complicado para el complejo **8a** debido a la escasa solubilidad que presenta en una amplia variedad de disolventes. La espectroscopia de infrarrojo permite comprobar la ausencia de las absorciones correspondientes a las vibraciones de los enlaces O-H y Pt-Cl presentes en el complejo de partida y la aparición de las bandas características de los fosfanos en torno a 696 y 490 cm⁻¹. La presencia de ligandos amidato queda probada por las bandas de vibración de tensión ν(N-H) alrededor de 3377-3337 cm⁻¹ y de bandas ν(C=O) y ν(C-N), en torno a 1603-1590 y 1566-1541 cm⁻¹, respectivamente. De nuevo, la ausencia de bandas correspondientes al tetrabutilamonio confirma el carácter neutro de los complejos obtenidos.

Se han registrado los espectros de ³¹P-RMN de ambos complejos, que muestran dos señales, una con satélites de platino a un desplazamiento positivo, 11.77 y 8.96 ppm para **8a** y **8b**, respectivamente, y otra sin satélites a un desplazamiento negativo -16.79 y -27.94 ppm para **8a** y **8b**, que es habitual en fosfanos no coordinados (tabla 2.7). Estos espectros están de acuerdo con la coordinación monodentada de los ligandos difosfano a los correspondientes centros de platino.

Tabla 2.7. Desplazamiento químico y constantes de acoplamiento en ³¹P-RMN en CD₂Cl₂ a 298 K de los complejos *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(κ¹-P-P(Cy)₂CH₂P(Cy)₂)₂] (**8a**), y *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(κ¹-P-P(Ph)₂CH₂P(Ph)₂)₂] (**8b**)

Complejo	³¹ P-RMN	
	δ (ppm)	¹ J _{P-Pt} (Hz)
8a	11.77	2638
	-16.79	-
8b	8.96	2864
	-27.94	-

La relación entre la integración de las señales en los espectros de ¹H-RMN de los grupos ciclohexilo (**8a**) y aromáticos (**8b**) de los fosfanos frente a los protones aromáticos de los grupos amidato permite comprobar que los ligandos amidato y fosfano en ambos complejos se encuentran en la misma proporción. Además, se

observa un singlete ensanchado que corresponde a los átomos de hidrógeno unidos a los de nitrógeno de los grupos amidato, cuya relación de intensidades corrobora la estequiometría de **8a** y **8b**. Hay que destacar que la mayor solubilidad del complejo **8b** ha permitido confirmar estas asignaciones mediante la medida de espectros bidimensionales $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY, $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC y $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC.

Por otro lado, la espectrometría de masas mediante la técnica ESI+ ha permitido identificar el pico correspondiente al ion complejo **8a**, así como un ion resultante de la fragmentación en el que únicamente permanecen un ligando amidato y un ligando fosfano por átomo de platino. Para el complejo **8b** sólo se ha podido encontrar el ion correspondiente a dicha fragmentación, que coincide con lo observado para los complejos de fosfanos monodentados.

Se han conseguido monocristales aptos para el estudio por difracción de rayos X del complejo **8a**. Se trata de un complejo mononuclear de platino(II) plano cuadrado con los ligandos amidato y los ligandos fosfano en disposición mutuamente *trans* (figura 2.18). Los valores de distancias y ángulos de enlace recogidos en la tabla 2.8 muestran que el átomo de platino se encuentra situado en un centro de inversión, y que los ligandos amidato mantienen la deslocalización electrónica entre el doble enlace C=O y el enlace C-N.

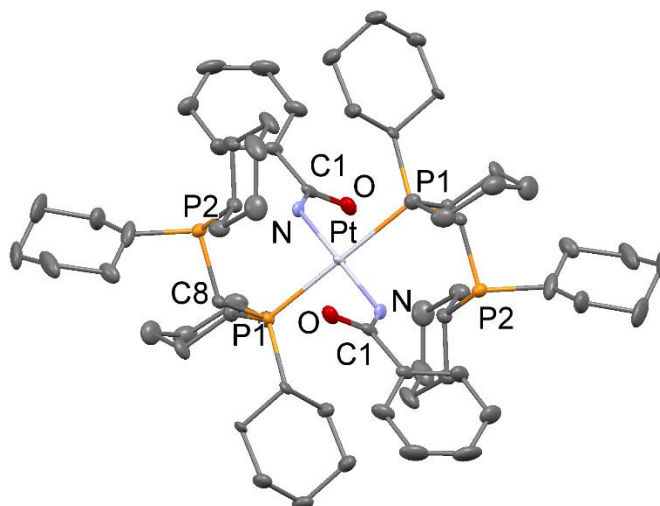


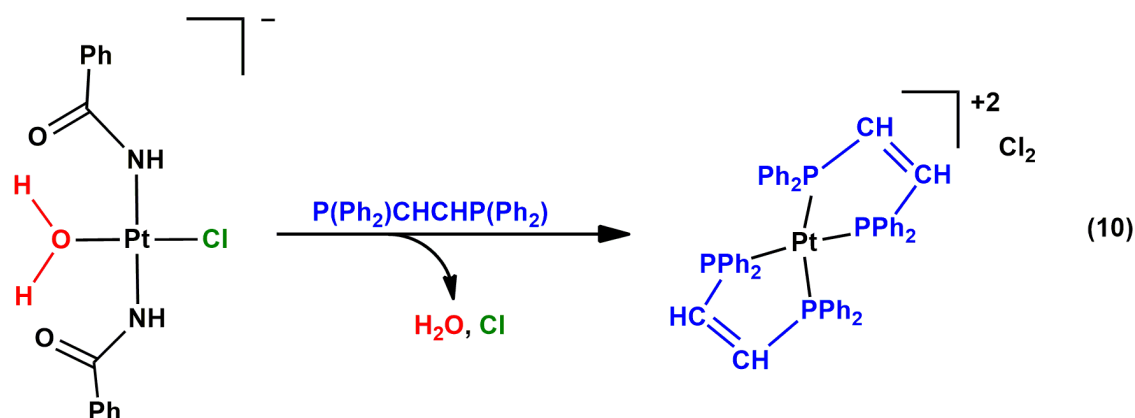
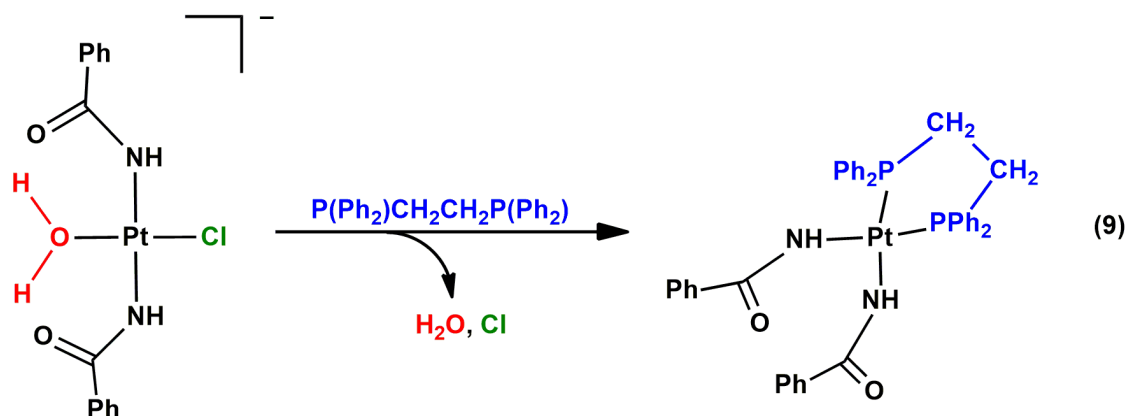
Figura 2.18. Estructura molecular del complejo *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(κ¹-P-P(Cy)₂CH₂P(Cy)₂)₂] (**8a**).

Tabla 2.8. Distancias y ángulos de enlace más significativos del complejo *trans*-
[Pt(NHCOPh)₂(κ¹-P-P(Cy)₂CH₂P(Cy)₂)₂](**8a**).

Complejo 8a			
Distancias de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
Pt-N	2.034(5)	N-Pt-N#1	180.0
Pt-P	2.3218(13)	N-Pt-P#1	90.89(13)
O-C1	1.249(7)	N#1-Pt-P#1	89.11(13)
N-C1	1.326(8)	P-Pt-P#1	180.0
N-H1	0.86(6)	C1-N-Pt	129.8(4)
		C1-N-H1	104(4)
		Pt-N-H1	124(4)
		O-C1-N	124.5(5)

2.5.5. Reacción de PR'₂CH_xCH_xPR'₂ con [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOPh)₂(H₂O)]. Complejos *cis*-[Pt(NHCOPh)₂(κ²-P,P-P(Ph)₂CH₂CH₂P(Ph)₂)] (**9**) y [Pt(κ²-P,P-P(Ph)₂CHCHP(Ph)₂)₂]Cl₂ (**10**).

Una vez visto el resultado obtenido con difosfanos que contienen un solo átomo espaciador se lleva a cabo el estudio con dos ligandos difosfano que presentan dos átomos espaciadores, concretamente con bis(difenilfosfano)etano y bis(difenilfosfano)eteno. Para ello, se llevan a cabo reacciones en las que se utilizan estos ligandos frente al complejo [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOPh)₂(H₂O)] (**2a**) empleando relaciones molares complejo:fosfano de 1:1, 1:2, y 2:1. De este modo, se pretende comprobar la posibilidad de que el ligando fosfano actúe como quelato, monodentado, y como puente entre dos centros de platino. Sin embargo, la serie de tres reacciones ha dado lugar a un único complejo para cada ligando, independientemente de las proporciones empleadas (reacciones 9 y 10).



Así, las reacciones con bis(difenilfosfano)etano dan lugar en todos los casos a la formación del complejo *cis*-[Pt(NHCOPh)₂(κ²-P,P-P(Ph)₂CH₂CH₂P(Ph)₂)] (**9**), en el cual el ligando difosfano se coordina de modo bidentado quelato, lo que fuerza una configuración *cis* que contrasta con la del producto de partida. Sin embargo, con el ligando bis(difenilfosfano)eteno se obtiene el derivado [Pt(κ²-P,P-P(Ph)₂CH=CHP(Ph)₂)₂]₂Cl₂ (**10**), resultado de la coordinación bidentada quelato de dos equivalentes de difosfano a un único centro de platino. Este complejo se obtiene como un sólido blanco insoluble en el medio de reacción, independientemente de las proporciones y condiciones de reacción empleadas.

2.5.6. Caracterización de los complejos *cis*-[Pt(NHCOPh)₂((κ²-*P,P*-P(Ph)₂CH₂CH₂P(Ph)₂)] (**9**) y [Pt(κ²-*P,P*-P(Ph)₂CHCHP(Ph)₂)₂]Cl₂ (**10**)

Ambos complejos se han caracterizado mediante las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales, aunque su baja solubilidad dificulta su caracterización mediante técnicas en disolución, como el RMN. El espectro de IR del complejo **9** corrobora la presencia del ligando difosfano, como demuestra la presencia de intensas absorciones que aparecen a 690, 557 y 475 cm⁻¹, y también la de los ligandos benzamidato, que dan lugar a absorciones correspondientes a la vibración de tensión ν(N-H) a 3367 cm⁻¹ y a la vibración de tensión ν(C=O) y ν(C-N), que se observan como una señal ancha a 1601 cm⁻¹. De acuerdo con la formulación propuesta no se observa absorción correspondiente a vibración de tensión ν(Pt-Cl), lo que confirma la sustitución del ligando cloruro. Por su parte, el espectro del complejo **10** no presenta bandas asignables a la presencia de ligandos amidato, observándose por el contrario una banda a 1666 cm⁻¹ correspondiente al doble enlace carbono-carbono, y bandas típicas del ligando fosfano a 691, 567 y 475 cm⁻¹.

El espectro de ¹H-RMN a temperatura ambiente en diclorometano-*d*₂ del complejo **9** muestra una señal con aspecto de sistema de spin de segundo orden centrada en 2.15 ppm, que corresponde a los átomos de hidrógeno del grupo etileno puente del ligando difosfano, una señal ancha a 7.01 ppm asignable a los dos átomos de hidrógeno unidos a los respectivos átomos de nitrógeno de los benzamidatos, y en el rango 7.9-7.3 ppm un grupo de señales que corresponden a los protones aromáticos de los ligandos benzamidato y bis(difenilfosfano)etano solapadas entre sí. En el espectro de ³¹P-RMN del complejo se observa a 43.4 ppm una única señal de tipo singlete, que presenta satélites de platino con una constante de acoplamiento ¹J_{Pt-P} de 3206 Hz. Esta constante de acoplamiento está dentro del rango de valores típico para acoplamientos fosforo-platino con disposiciones *trans* P-Pt-N.²¹

El espectro de ¹H-RMN a temperatura ambiente en diclorometano-*d*₂ del complejo **10** presenta a 7.03 ppm una señal correspondiente a los dos átomos de hidrógeno del fragmento eteno puente del ligando difosfano, con aspecto de sistema de spin de segundo orden y, a 7.31 y 7.44 ppm, dos grupos de señales que

corresponden a los protones aromáticos del ligando bis(difenilfosfano)etano. En el espectro de ^{31}P -RMN del complejo se observa a 52.8 ppm una única señal de tipo singlete, que presenta satélites de platino con una constante de acoplamiento $^1J_{\text{Pt-P}}$ de 2495 Hz.

Mediante espectrometría de masas no ha sido posible identificar los iones moleculares de estos dos complejos, debido a que se producen múltiples fragmentaciones aun utilizando las técnicas de ionización más suaves. Sin embargo, se han obtenido monocristales aptos para el estudio por difracción de rayos X de los complejos **9** y **10** (figuras 2.19 y 2.20). Ambos complejos de platino(II) presentan una geometría plano cuadrada ligeramente distorsionada, donde los ángulos de enlace en torno al átomo de platino oscilan entre 83° y 96° . Las tablas 2.9 y 2.10 recogen los valores de distancias Pt-N y Pt-P, así como los ángulos en torno al platino, que son similares a los encontrados en otros complejos de platino(II).

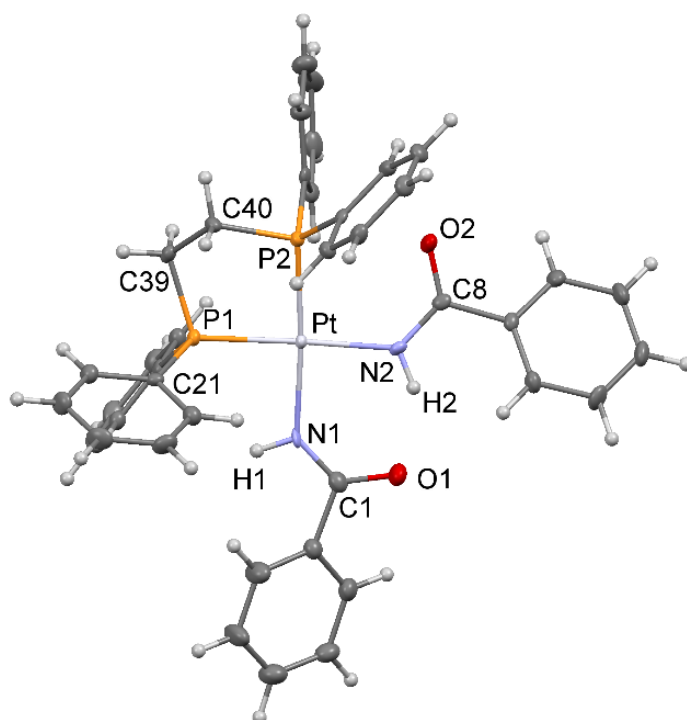


Figura 2.19. Estructura molecular del complejo *cis*-[Pt(NHCOPh) $_2$ (κ^2 -*P,P*-P(Ph) $_2$ CH $_2$ CH $_2$ P(Ph) $_2$)]
(9)

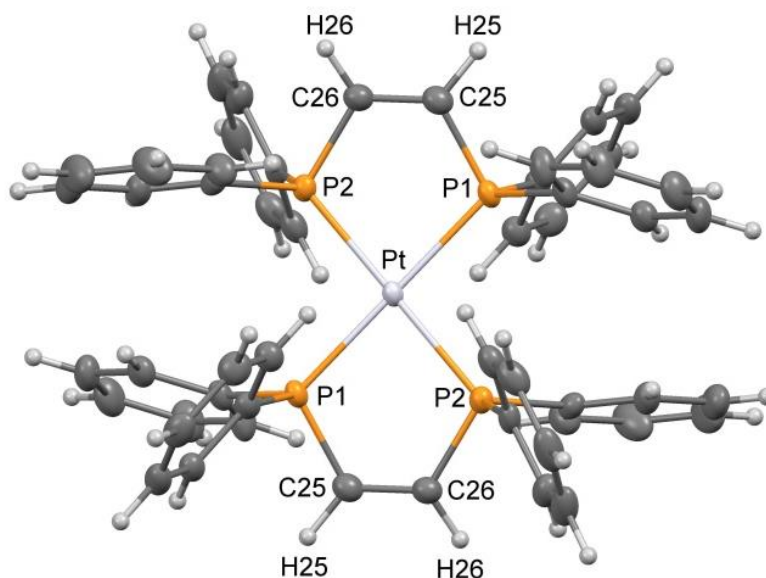


Figura 2.20. Estructura molecular del complejo $[\text{Pt}(\kappa^2\text{-}P,P\text{-P(Ph)}_2\text{CHCHP(Ph)}_2)_2]\text{Cl}_2$ (**10**)

En el complejo **9** los ligandos benzamidato se encuentran en disposición *cis*, con un fuerte enlace de hidrógeno entre los átomos N2 y O1 ya que, una vez fijada la distancia del enlace N2-H2 en 0.880 Å, la distancia entre el átomo de hidrógeno H2 y el O1 de la otra molécula de benzamidato es 2.038(2) Å y el ángulo N2-H2...O1 vale 139.8(2)°, valores que se consideran propios de un enlace de hidrógeno fuerte.

Tabla 2.9. Distancias y ángulos de enlace más significativos del complejo *cis*- $[\text{Pt}(\text{NHCOPh})_2(\kappa^2\text{-}P,P\text{-P(Ph)}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P(Ph)}_2)]$ (**9**)

Complejo 9			
Distancias de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
Pt-N1	2.106(3)	N1-Pt-N2	88.54(12)
Pt-N2	2.025(3)	N1-Pt-P1	89.37(9)
Pt-P2	2.2483(10)	N2-Pt-P2	96.04(9)
Pt-P1	2.2342(10)	N2-Pt-P1	177.90(9)
O1-C1	1.253(4)	N1-Pt-P2	175.34(9)
N1-C1	1.283(5)	P2-Pt-P1	86.06(4)
N1-H1	0.8800	C1-N1-Pt	135.1(3)
O2-C8	1.250(4)	C1-N1-H1	112.4
N2-C8	1.322(4)	Pt-N1-H1	112.4
N2-H2	0.8800	O1-C1-N1	125.6(4)
		C8-N2-Pt	135.1(3)
		C8-N2-H2	112.4
		Pt-N2-H2	112.4
		O2-C8-N2	125.6(4)

Tabla 2.10. Distancias y ángulos de enlace más significativos del complejo $[\text{Pt}(\kappa^2\text{-P,P-P}(\text{Ph})_2\text{CHCHP}(\text{Ph})_2)_2]\text{Cl}_2$ (**10**)

Complejo 10			
Distancias de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
Pt-P1	2.3184(11)	P1-Pt-P#1	180.0
Pt-P2	2.3218(11)	P1-Pt-P2	83.65(4)
P1-C25	1.800(5)	P1#1-Pt-P2	96.35(4)
P2-C26	1.807(4)	P2-Pt-P#2	180.0
C26-C25	1.329(6)	C25-P1-Pt	106.86(15)
		C26-P2-Pt	106.79(16)

2.6. Proceso de sustitución con isonitrilo

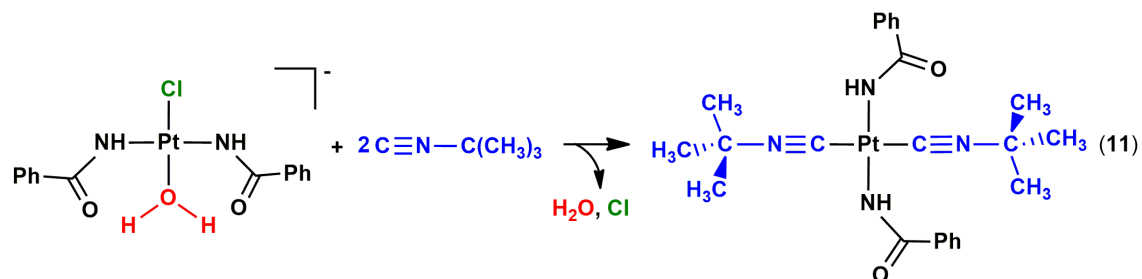
Los isonitrilos o isocianuros son moléculas de fórmula general $\text{C}\equiv\text{N-R}$, que son consideradas como isómeros constitucionales de los ligandos nitrilo. A pesar de esta semejanza, y a causa de la diferente secuencia de átomos y enlaces, tienen un comportamiento totalmente diferente en química de la coordinación. Así, se enlazan a centros metálicos típicamente de forma $\kappa^1\text{-C}$, actuando como ligandos σ -dadores con alta capacidad π aceptora, lo que les asemeja a los ligandos carbonilo. Al igual que estos, los isocianuros son ligandos con un marcado efecto *trans*, superior al de ligandos de tipo piridina, halogenuro o fosfina (figura 2.1), lo que puede provocar que las reacciones con este tipo de ligandos en complejos de platino plano cuadrados deparen en una doble sustitución de los ligandos en *trans*.

El interés por los complejos con ligandos isocianuro está relacionado con la conversión de este ligando en especies de mayor interés gracias a la activación que causa la coordinación al centro metálico. Al igual que los nitrilos, son susceptibles de sufrir procesos de adición nucleófila dando lugar a especies de tipo imina o amidina²² o de tipo carbeno,^{23,23} que resultan útiles en diversos procesos catalíticos.²⁴

2.6.1. Reacción de *tert*-butilisonitrilo con $[\text{NBu}_4] \text{trans-}[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{H}_2\text{O})]$. Complejo $\text{trans-}[\text{Pt}(\text{NHCOPh})_2(\text{CNC}(\text{CH}_3)_3)_2]$ (**11**)

La reacción entre el complejo **2a** y *tert*-butilisonitrilo en condiciones de presión y temperatura ambiente progresa muy lentamente, pero si la reacción se calienta a

reflujo de diclorometano (reacción 11) la velocidad aumenta de forma que tras 2 horas se ha completado y precipita un sólido blanco, que corresponde al complejo *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(CNC(CH₃)₃)₂] (**11**) con un rendimiento del 70%.



2.6.2. Caracterización del complejo *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(CNC(CH₃)₃)₂] (**11**)

El complejo (**11**) se ha caracterizado mediante las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales. En este caso la espectroscopia de infrarrojo es especialmente útil para la caracterización, ya que permite confirmar la coordinación del ligando isonitrilo. Ello queda demostrado por la presencia en el espectro de una absorción de gran intensidad a 2219 cm⁻¹, que corresponde a la vibración de tensión del enlace triple C≡N. Además, se puede confirmar la permanencia de los ligandos amidato, como demuestran las bandas observadas a 1598 y 1565 cm⁻¹, debidas a vibraciones de tensión de los enlaces C=O, y C-N, respectivamente. Finalmente, el espectro no muestra ninguna de las absorciones típicas correspondientes al catión tetrabutilamonio ni al enlace Pt-Cl, lo que está de acuerdo con la formulación de **11**.

Por otro lado, el espectro de ¹H-RMN, registrado en diclorometano-*d*₂, permite comprobar mediante la integración de las señales que los ligandos benzamidato e isonitrilo se encuentran en relación 1:1. El espectro muestra un singlete a 1.58 ppm correspondiente a los grupos metilo del *tert*-butilo, una señal ancha a 4.94 ppm debida a los protones unidos al nitrógeno del benzamidato y, por último, dos grupos de señales asignables a los protones en *orto* (7.73 ppm), *meta* y *para* (7.42 ppm) del anillo fenílico del ligando benzamidato.

2.7. Procesos de oxidación de platino(II)

El platino es un elemento perteneciente a la tercera serie de transición que puede alcanzar el estado de oxidación IV fácilmente. De acuerdo con ello, se conoce un gran número de complejos de platino(IV) con entorno octaédrico, y una amplia variedad de ligandos, entre ellos ligandos de tipo amidato.²⁵ La utilización de complejos de platino(IV) como agentes antitumorales^{19a,19c} presenta ciertas ventajas frente al uso de complejos de platino(II).^{19a,26} Por ejemplo, estas especies permiten la posibilidad de incorporar moléculas activas farmacológicamente, como el 5-fluorouracilo²⁷ o la estreptozocina²⁸ en las posiciones axiales, lo que puede generar un efecto sinérgico que mejora su actividad como fármacos. Además, presentan una mayor captación celular, derivada de los ligandos adicionales dispuestos alrededor del centro metálico que impiden la desactivación de éste por otras biomoléculas presentes en el medio celular. Las especies de platino(IV) son en general más inertes químicamente, y por ello menos reactivas frente a sustratos biológicos.^{19a,19c} Esto permite que los complejos alcancen las dianas biológicas reduciendo los efectos adversos. Finalmente, al ser especies más estables termodinámicamente, se facilita la administración oral y, por tanto, el tratamiento médico de los pacientes. De acuerdo con ello, existen en la actualidad diferentes fármacos de platino(IV) en avanzadas fases de evaluación clínica (figura 2.21),^{19a,27} entre los cuales destaca especialmente el Satraplatino.

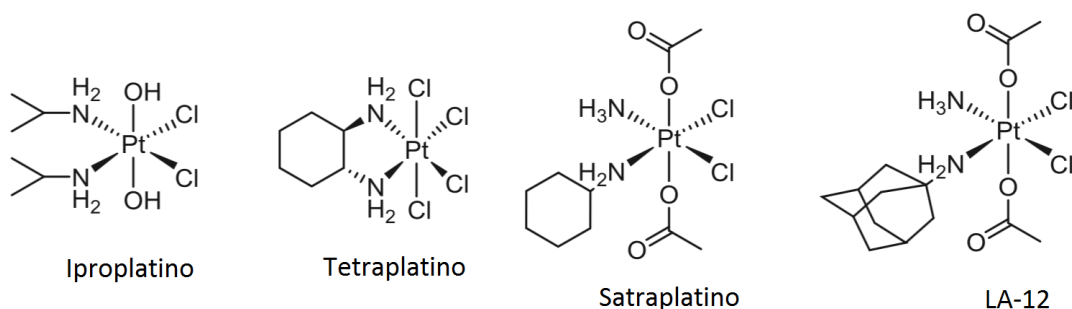
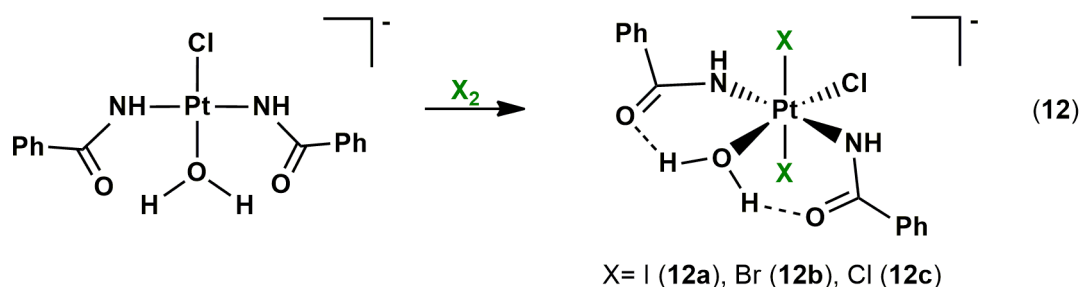


Figura 2.21. Complejos de platino(IV) en fases de ensayos clínicos.

2.7.1. Reacción de X_2 con $[NBu_4]trans-[PtCl(NHCOR)_2(H_2O)]$. Complejos $[NBu_4][PtClX_2(NHCOPh)_2(H_2O)]$ (12)

Nos hemos planteado sintetizar nuevas especies de platino(IV) a partir de complejos de platino(II) con ligandos amidato, como una primera aproximación a este estado de oxidación. En concreto, se decidió estudiar procesos de oxidación sobre el complejo $[NBu_4]trans-[PtCl(NHCOPh)_2(H_2O)]$ (**2a**) con agentes oxidantes típicos como los halógenos X_2 ($X = Cl, Br, I$). El primer intento de oxidación se ha llevado a cabo partiendo del complejo **2a** en diclorometano con un equivalente de yodo molecular. A pesar del moderado poder oxidante del yodo, la reacción tuvo lugar de modo cuantitativo en sólo 30 minutos, pudiéndose aislar al final de la misma el complejo $[NBu_4][PtClI_2(NHCOPh)_2(H_2O)]$ (**12a**) con un rendimiento del 97%. Análogamente se llevaron a cabo las reacciones con bromo y cloro, obteniéndose los complejos $[NBu_4][PtClX_2(NHCOPh)_2(H_2O)]$ ($X = Br$ (**12b**), Cl (**12c**)), con elevados rendimientos (reacción 12).



2.7.2 Caracterización de los complejos $[NBu_4][PtClX_2(NHCOPh)_2(H_2O)]$ (12)

La caracterización de estos complejos se ha llevado a cabo mediante las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales. La espectroscopia de infrarrojo confirma la permanencia de los ligandos amidato, lo que queda demostrado por la presencia de bandas correspondientes a vibraciones de tensión de los enlaces $C=O$ y $C-N$, en torno a $1612-1605$ y $1566-1567\text{ cm}^{-1}$, respectivamente. Además, en todos los casos aparece la banda de vibración de enlaces $N-H$ a $3417-3406\text{ cm}^{-1}$ y la banda característica del catión tetrabutilamonio a $881-878\text{ cm}^{-1}$. Finalmente se observan absorciones propias de los enlaces $Pt-Cl$ a $318-317\text{ cm}^{-1}$ y, en el caso del complejo **12c**, una absorción adicional correspondiente a enlaces $Pt-Cl$, a 341 cm^{-1} .

Los espectros de ^1H -RMN presentan las señales propias de los protones NH de los ligandos benzamidato a 6.08 (**12c**), 5.88 (**12b**) y 5.78 ppm (**12a**), que aparecen como señales anchas. Los protones fenílicos de dichos ligandos se observan en el rango 7.80-7.45 ppm, mientras que los protones del catión tetrabutilamonio dan lugar a cuatro señales en el rango típico de protones alifáticos. Por otro lado, los espectros de masas obtenidos mediante ionización por electrospray de iones negativos (ESI-) dan lugar a picos con relación masa/carga y distribución isotópica consistentes con las formulaciones propuestas para los tres complejos preparados.

Se han obtenido monocristales del complejo **12a**, que han permitido confirmar la estructura propuesta como resultado de una reacción de adición oxidante de iodo sobre el precursor plano cuadrado de platino(II) (figura 2.22). Según se puede observar, se trata de un complejo mononuclear de platino(IV) con geometría octaédrica ligeramente distorsionada, donde los ligandos benzamidato conservan la disposición mutuamente *trans*- y mantienen los enlaces de hidrógeno entre sus respectivos átomos de oxígeno y los átomos de hidrógeno de la molécula de agua coordinada. Así, se forma un fragmento tridentado estable como resultado de combinar la deslocalización electrónica propia del enlace peptídico de los ligandos amidato con los enlaces de hidrógeno al ligando acua.

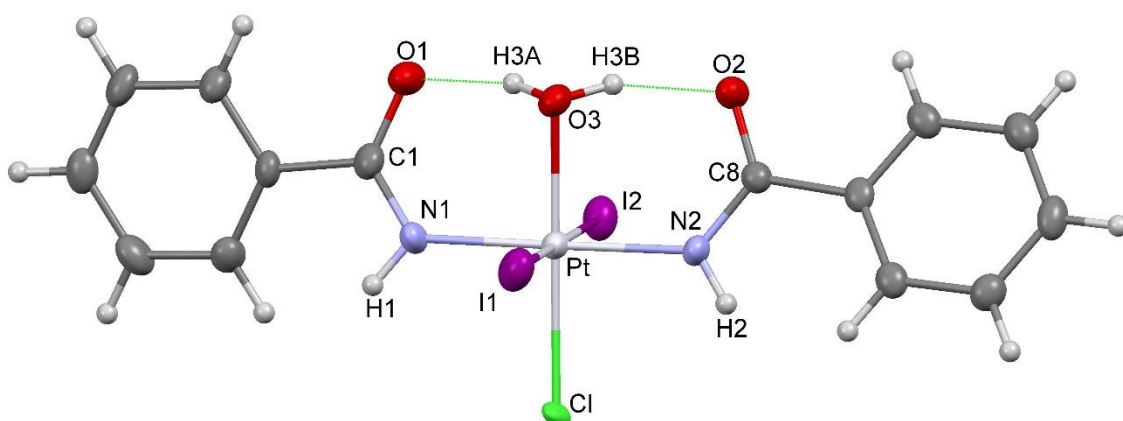


Figura 2.22. Estructura molecular del complejo $[\text{NBu}_4][\text{PtCl}_2(\text{NHCOPh})_2(\text{H}_2\text{O})]$ (**12a**).

Los valores de distancias y ángulos de enlace más significativos se recogen en la tabla 2.11 y permiten comprobar ligeras desviaciones de la geometría octaédrica ideal, con ángulos cercanos a 90° y 180° propios de los complejos de platino(IV).

Tabla 2.11. Distancias y ángulos de enlace más significativos del complejo $[\text{NBu}_4][\text{PtCl}_2(\text{NHCOPh})_2(\text{H}_2\text{O})]$ (**12a**).

Complejo 12a			
Distancias de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
Pt-N1	2.041(5)	N1-Pt-N2	178.3(2)
Pt-N2	2.018(5)	N2-Pt-O3	89.88(19)
Pt-O3	2.040(4)	O3-Pt-N1	89.67(19)
Pt-Cl	2.3728(13)	N1-Pt-Cl	91.09(15)
Pt-I1	2.6646(5)	N2-Pt-Cl	89.42(14)
Pt-I2	2.6568(5)	O3-Pt-Cl	178.02(14)
N1-C1	1.305(8)	I2-Pt-I1	177.910(17)
N1-H1	0.88(2)	N2-Pt-I2	89.79(15)
N2-C8	1.318(7)	O3-Pt-I2	91.59(14)
N2-H2	0.87(2)	N1-Pt-I2	88.63(16)
O1-C1	1.266(8)	C1-N1-Pt	125.7(4)
O2-C8	1.259(7)	C1-N1-H1	110(6)
O3-H3A	0.84(2)	Pt-N1-H1	124(6)
O3-H3B	0.85(2)	O1-C1-N1	123.6(6)

2.7.3 Cálculos DFT del complejo $[\text{NBu}_4][\text{PtCl}_2(\text{NHCOPh})_2(\text{H}_2\text{O})]$ (**12a**)

El estudio estructural del complejo **12a** se ha completado mediante cálculos teóricos al nivel DFT/M06 (ver detalles computacionales). Así se ha optimizado la estructura de **12a** partiendo de la geometría obtenida mediante difracción de rayos X. La estructura optimizada (**12a-DFT_g**) muestra un excelente acuerdo con la experimental, por lo que hemos realizado un estudio topológico de la función de densidad electrónica ($\rho(r)$) según los parámetros de la teoría “Atoms In Molecules”,¹⁶ que nos aporte información adicional acerca de las interacciones débiles presentes en la molécula.

Los resultados del análisis muestran la presencia de dos puntos críticos de enlace que relacionan los átomos de oxígeno de los ligandos benzamidato con los átomos de hidrógeno del ligando acuo, confirmando la presencia de enlaces de hidrógeno en la molécula (figura 2.23).

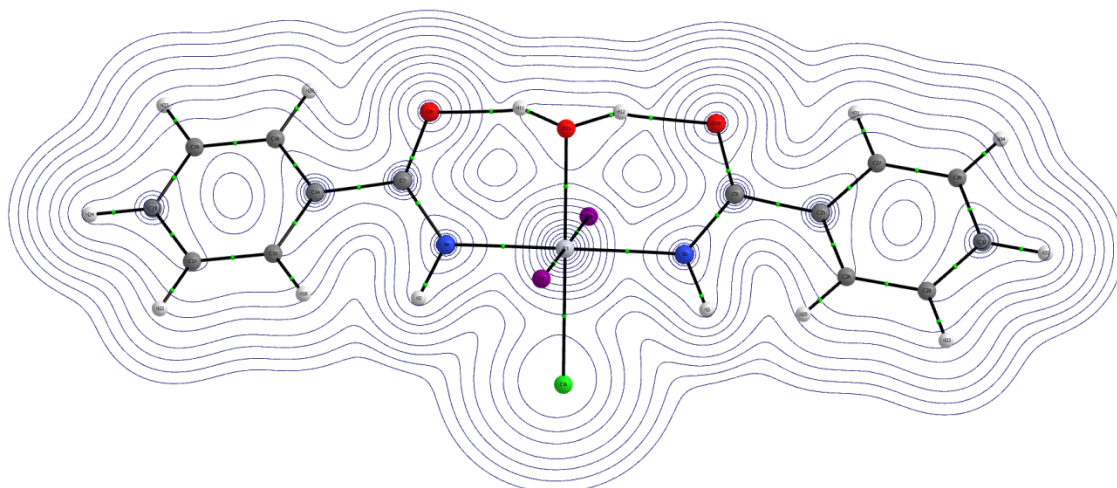


Figura 2.23. Diagrama 2D de líneas de contorno $\nabla^2\rho(r)$ y puntos críticos de enlace obtenido del análisis AIM del anión **12a-DFT_g** (plano definido por los átomos Pt, O1 y O2).

Los parámetros calculados para ambos puntos críticos son exactamente iguales y se resumen en la tabla 2.12. De entre ellos hay que remarcar los valores de las funciones $\nabla^2\rho(r)$ y $H(r)$, que sugieren enlaces de hidrógeno de capa cerrada con una contribución principal de tipo electrostático y un cierto grado de covalencia.

Tabla 2.12. Propiedades obtenidas del análisis de la función de densidad electrónica ($\rho(r)$) en puntos críticos de enlace seleccionados obtenidos del análisis topológico de $\rho(r)$ para el complejo **12a-DFT_g**.

	(H1O...O1)
$\rho(r)$ (au)	0.053
$\nabla^2\rho(r)$	0.159
Ellipticity	0.014
O...H length (Å)	1.63
BP length (Å)	1.66
O...CP length (Å)	1.11
H...CP length (Å)	0.55
$G(r)$ (au)	0.042
$V(r)$ (au)	-0.043
$H(r)$ (au)	-0.001
$G(r)/\rho(r)$	0.786
$E(\text{HB, kcal/mol})$	-14.0

BP: Distancia de enlace; CP: Punto crítico; HB: Enlaces de hidrógeno

Además, el análisis de la superficie de energía potencial del complejo en disolución muestra que la elongación de uno de los enlaces O-H de la molécula de agua

coordinada resulta ser un proceso que requiere menos energía que en el caso de los complejos platino(II)-acuo y platino(II)-amoniaco estudiados anteriormente. De hecho, la elongación del enlace O-H hasta 1.6 Å requiere solamente un aporte de 2 kcal/mol (figura 2.24).

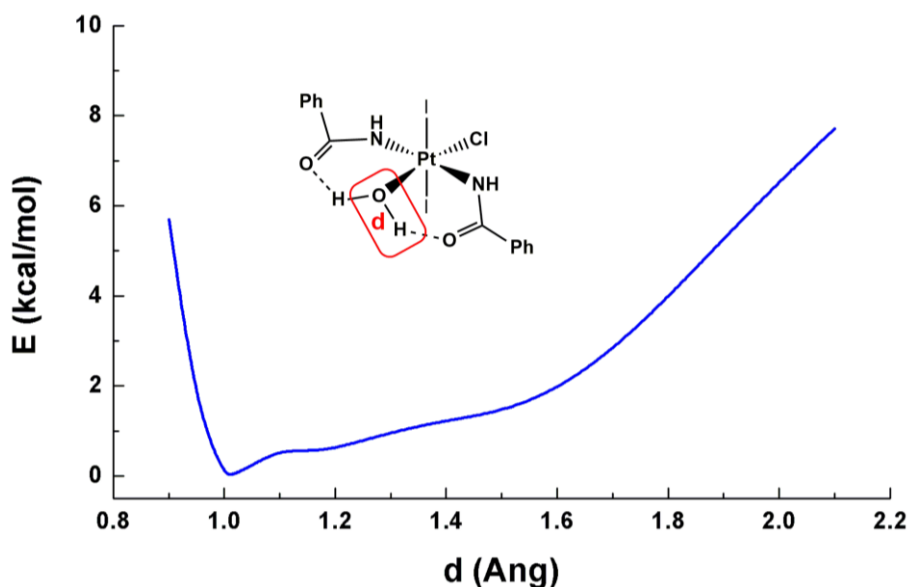


Figura 2.24. Perfil de energía calculado para la elongación del enlace O-H del ligando acua en el complejo **12a-DFT_{DCM}**.

Los procesos de oxidación de especies plano cuadradas de platino(II) con halógenos son bien conocidos y están ampliamente descritos en la literatura científica. Típicamente estas reacciones dan lugar a especies octaédricas de platino(IV), con dos ligandos halogenuros coordinados. Estas reacciones se inician a través de una interacción dador-aceptor entre la especie de platino actuando como base de Lewis y el correspondiente halógeno, que actúa como ácido de Lewis. Por tanto, el proceso da lugar a un intermedio catiónico de platino(IV) con estructura de pirámide de base cuadrada y un equivalente de halogenuro, que evoluciona por coordinación de éste último en *trans* a la posición apical.

Los procesos de oxidación estudiados a partir del complejo **2a** han puesto de manifiesto la capacidad de esta especie de platino(II) para formar especies octaédricas de platino(IV), cuya proceso parece comenzar con la interacción dador-aceptor entre el orbital d_{z^2} del átomo metálico y el agente oxidante correspondiente. Este carácter nucleófilo, típico de especies plano cuadradas de platino(II), nos ha empujado a

estudiar el comportamiento del precursor **2a** frente a una molécula pequeña de carácter ácido como es el dióxido de azufre.

2.8. Proceso de inserción con dióxido de azufre (SO₂)

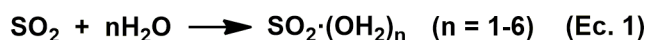
El dióxido de azufre es un gas incoloro, irritante, y tóxico que afecta sobre todo a las mucosidades y los pulmones²⁹, pudiendo ser mortal en concentraciones que alcancen las 100 ppm.³⁰ Se trata de uno de los principales componentes del ciclo global del azufre, que está presente tanto en procesos industriales³¹ como en el aire que compone la atmosfera.³² Además, es el principal causante de la lluvia ácida, ya que el contacto prolongado con el aire en las capas altas de la atmosfera provoca su oxidación a trióxido de azufre que a su vez, en un ambiente húmedo, da lugar a ácido sulfúrico para finalmente caer sobre la superficie terrestre con la lluvia.³³

El dióxido de azufre llega a la atmósfera a través de los innumerables procesos de combustión de hidrocarburos y en otros procesos metalúrgicos, debido a la presencia de azufre o derivados sulfurosos en el carbón, el petróleo, el gas natural y las menas de minerales. En estado líquido es un buen disolvente y un buen reductor, siendo ampliamente usado en la industria química en diversas aplicaciones como pueden ser desinfectante, blanqueador, conservante y reductor. Sin embargo, a pesar de esta variedad de aplicaciones, el dióxido de azufre se utiliza casi exclusivamente en la fabricación del ácido sulfúrico (alrededor del 98%).³⁴

2.8.1 Estudios previos de hidratación de SO₂.

La hidratación controlada del SO₂ ha atraído una gran atención en los últimos años.³⁵ Aunque la molécula presenta una considerable solubilidad en agua no reacciona con ella,³⁶ y da lugar a aductos^{36c,37} que son el resultado de la interacción dador-aceptor entre un par de electrones libres de la molécula de agua y el orbital vacío π^* del SO₂.³⁸ Estudios teóricos sobre estos procesos de hidratación del dióxido de azufre muestran la tendencia energéticamente favorable de formar aductos con más de una molécula de agua, de fórmula general SO₂·(H₂O)_n (n=1-8).³⁹ Este tipo de

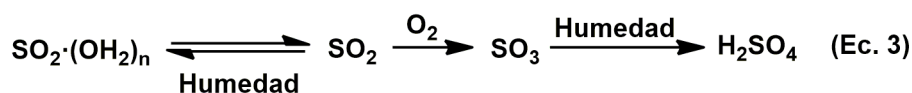
agrupaciones de SO₂ con varias moléculas de agua se han detectado de forma experimental en estado gaseoso SO₂·(H₂O)_n (n=1-3). (ecuación 1).⁴⁰



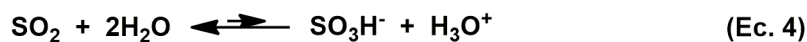
Estudios teóricos similares relativos a la formación de ácido sulfuroso (ecuación 2) muestran que la participación de varias moléculas de agua reduce la energía de activación de la hidrólisis del agua, aunque este proceso está termodinámicamente desfavorecido y por lo tanto el equilibrio está desplazado hacia la formación de aductos.^{36a,40,41}



Sin embargo, estos procesos de hidratación sí que se suceden en la naturaleza de forma espontánea, concretamente en las capas altas de la atmosfera, donde el dióxido de azufre se puede hidratar con la humedad presente al igual que se oxida fácilmente a trióxido de azufre que se hidrata formando ácido sulfúrico y causando la lluvia acida (ecuación 3).⁴²



Finalmente, cabe citar una serie de equilibrios que se dan en medio acuoso y que incluyen procesos de transferencia de protón y procesos de tautomerización, a pesar de que la formación de especies hidratadas con carácter ácido no han podido ser aisladas ni caracterizadas (Ecuaciones 4, 5, y 6).^{36a, 42c}



2.8.2 Capacidad de enlace del SO₂ y el Pt (II).

Las moléculas triatómicas de agua y dióxido de azufre tienen características muy diferentes cuando actúan como ligandos. Así, mientras que la molécula de agua

actúa como un ligando de tipo σ -dador a través del átomo de oxígeno (ligando de tipo L), la molécula de SO_2 puede actuar bien como ligando σ -dador (ligando de tipo L) o bien como ligando π -aceptor (ligando tipo Z). En la bibliografía se encuentran ejemplos de complejos de metales en los que el dióxido de azufre actúa como aceptor y también en algunos complejos de metales de transición con comportamiento dador.⁴³

Por su parte, los complejos plano cuadrados de platino(II) presentan típicamente un carácter básico en el eje perpendicular al plano de coordinación. Este comportamiento ha sido ampliamente probado con especies que presentan características de ácidos de Lewis, entre las que destacan iones metálicos como Ag^+ , o Au^+ (figura 2.25). Así, se han preparado numerosos ejemplos de especies heterodimetálicas que presentan enlaces Pt-M de tipo dador-aceptor y geometrías de tipo pirámide de base cuadrada en torno a los centros de platino.⁴⁴

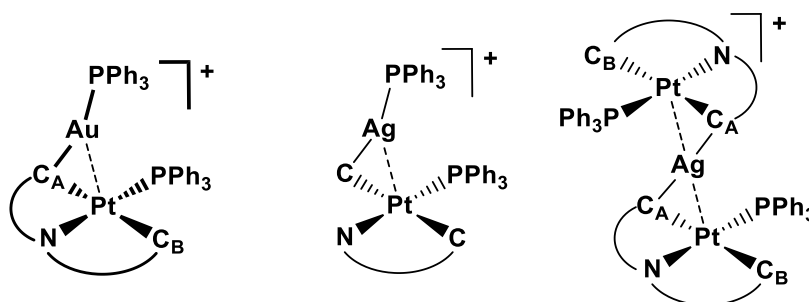


Figura 2.25. Ejemplos de complejos con enlace Pt-M.

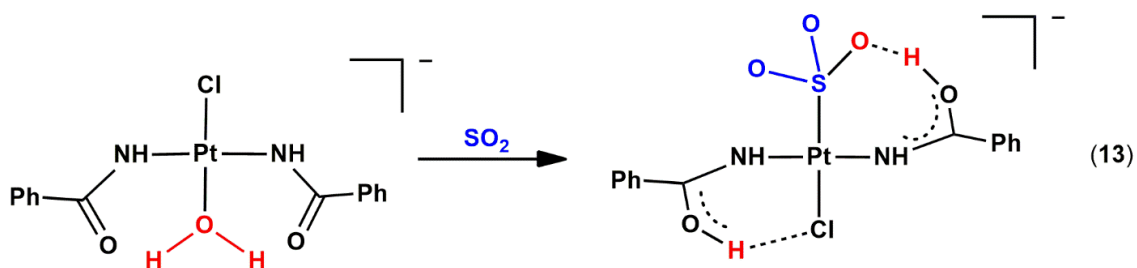
Los complejos de platino(II) constituyen por tanto fragmentos metálicos adecuados para ensayar la coordinación y fijación de moléculas ácidas, como por ejemplo el dióxido de azufre. Reacciones análogas a esta última han sido observadas previamente en otros complejos de platino(II).⁴⁵ Nuestro caso, además, presenta el interés por la presencia de una molécula de agua coordinada en el complejo **2a** que podría facilitar *a priori* una reacción equimolecular entre el agua y el dióxido de azufre dentro de la esfera de coordinación del metal.

2.8.3 Reacción de SO₂ con [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOPh)₂(H₂O)], y caracterización del complejo [NBu₄]*trans*-[PtCl(SO₃)(NHC(OH)Ph)₂] (**13**).

En un primer experimento se ha dispuesto el complejo **2a** en estado sólido en un schlenk en el que se introduce una atmosfera de SO₂ (reacción gas-sólido), lo que produce un cambio en la tonalidad del sólido, de verde a naranja. Al retirar la atmosfera de SO₂ para realizar el espectro de IR del sólido, la coloración naranja desaparece, aunque el espectro registrado (figura 2.26) muestra bandas características del SO₂ a 1007 y 994 cm⁻¹ así como las propias del benzamidato a 1638 y 1573 cm⁻¹, aunque muy ensanchadas.

En un segundo experimento, se ha borboteado SO₂ gas sobre una disolución del complejo **2a** en diclorometano (reacción gas-disolución), observándose un cambio del color de la disolución similar al indicado en la prueba anterior. Análogamente, cuando se evapora el disolvente y se elimina el reactivo gaseoso queda un sólido de color ligeramente más claro que el del complejo de partida. El espectro de IR (figura 2.26) de este sólido muestra de nuevo bandas asignables al SO₂ y a ligandos benzamidato.

El tercer experimento ha consistido en condensar SO₂ sobre una disolución del complejo en diclorometano (reacción líquido-disolución) a -50° C. Una vez condensada una cantidad suficiente para asegurar al menos una estequiometría 1:1 se eleva la temperatura hasta -30°C, observándose un cambio de color de verde a amarillo y progresivamente a incoloro. Tras 3 horas sin ningún cambio aparente se incrementa la temperatura hasta aproximadamente 0°C, lo que causa la evaporación espontánea del SO₂ y la aparición de un sólido blanco que se corresponde con el complejo [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHC(OH)Ph)₂(SO₃)] (**13**) (reacción 13).



En el espectro de IR (figura 2.26), además de las absorciones típicas de los ligandos benzamidato a 3375 cm^{-1} (N-H), 1636 cm^{-1} (C=O) y 1575 cm^{-1} (C-N), aparecen otras nuevas asignables a la presencia de enlaces S-O a 1109 , 1012 , y 998 cm^{-1} , que prueban la incorporación de SO_2 al complejo. Adicionalmente se comprueba la permanencia del ligando cloruro y del contraión tetrabutilamonio, por la presencia de bandas a 318 cm^{-1} y 880 cm^{-1} , respectivamente.

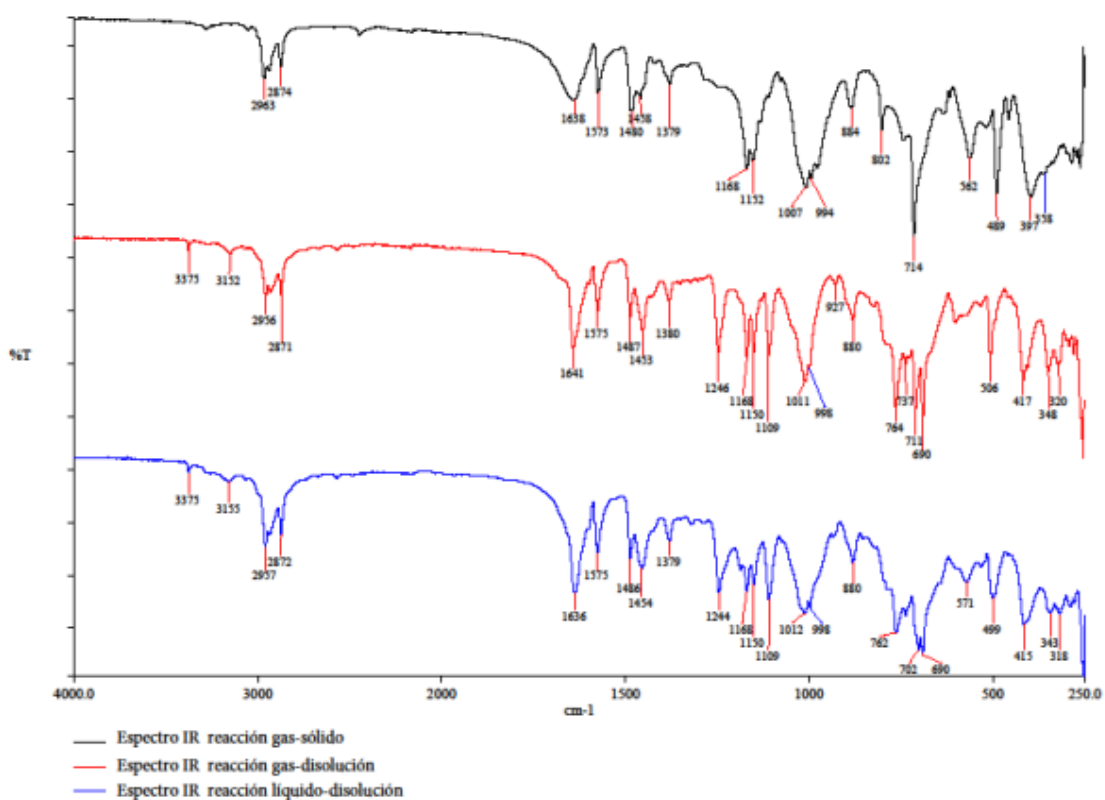


Figura 2.26. Espectros de infrarrojo de las tres reacciones del complejo **2a** con SO_2 .

En el espectro de ^1H -RMN del complejo a temperatura ambiente en diclorometano- d_2 (figura 2.27) se observa que las señales propias de los protones del agua y de los protones NH del ligando benzamidato del precursor **2a** han desaparecido. En cambio se observa una señal muy ancha a 8.07 ppm asignable a protones de tipo OH. Estos hechos se deben probablemente se deben a que participan en distintos procesos fluxionales a temperatura ambiente. Además, se aprecian los hidrógenos aromáticos y los correspondientes al tetrabutilamonio.

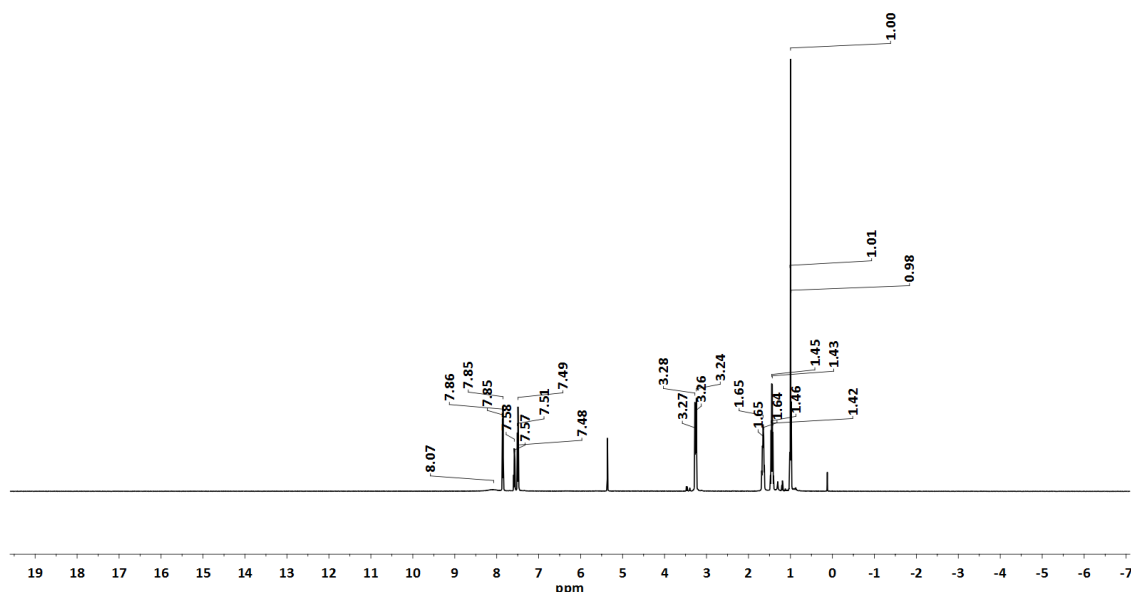


Figura 2.27. Espectro de ^1H -RMN del complejo **13** a 293K.

La figura 2.28 muestra ampliada la zona de hidrógenos aromáticos de los sólidos obtenidos en los tres ensayos anteriormente descritos y del producto de partida. En ella se puede comprobar que únicamente en las reacciones en las que el complejo de platino está en disolución se ha completado la reacción, mientras que cuando el complejo se encuentra en estado sólido y la reacción es de tipo sólido-gas queda producto de partida sin reaccionar.

Con el fin de lograr la ralentización de los procesos dinámicos en los protones OH y/o NH y con ello obtener señales más definidas se registra el espectro de ^1H -RMN a 233 K (figura 2.29). Esto permite observar una señal fina a 8.16 ppm, y otra muy ancha a 15.11 ppm que indica que incluso a esa temperatura se producen intercambios entre protones de OH y NH.

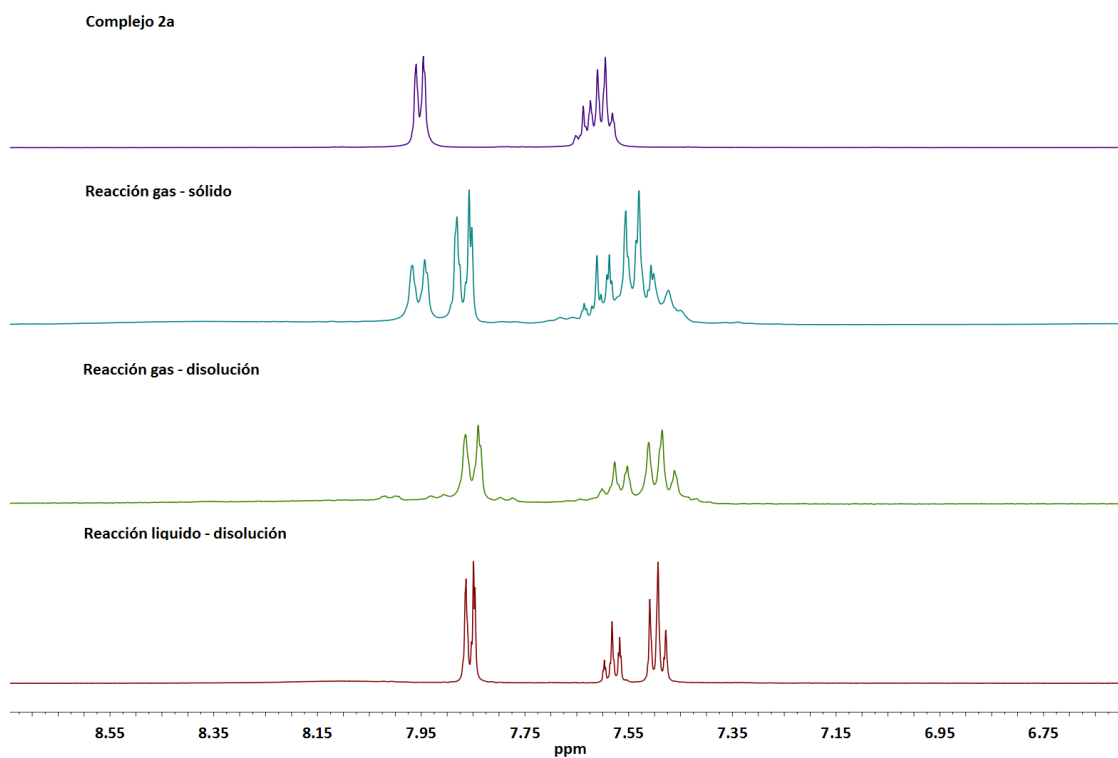


Figura 2.28. Sección de los espectros de ^1H -RMN del complejo **2a** y de las 3 reacciones entre él y SO_2 .

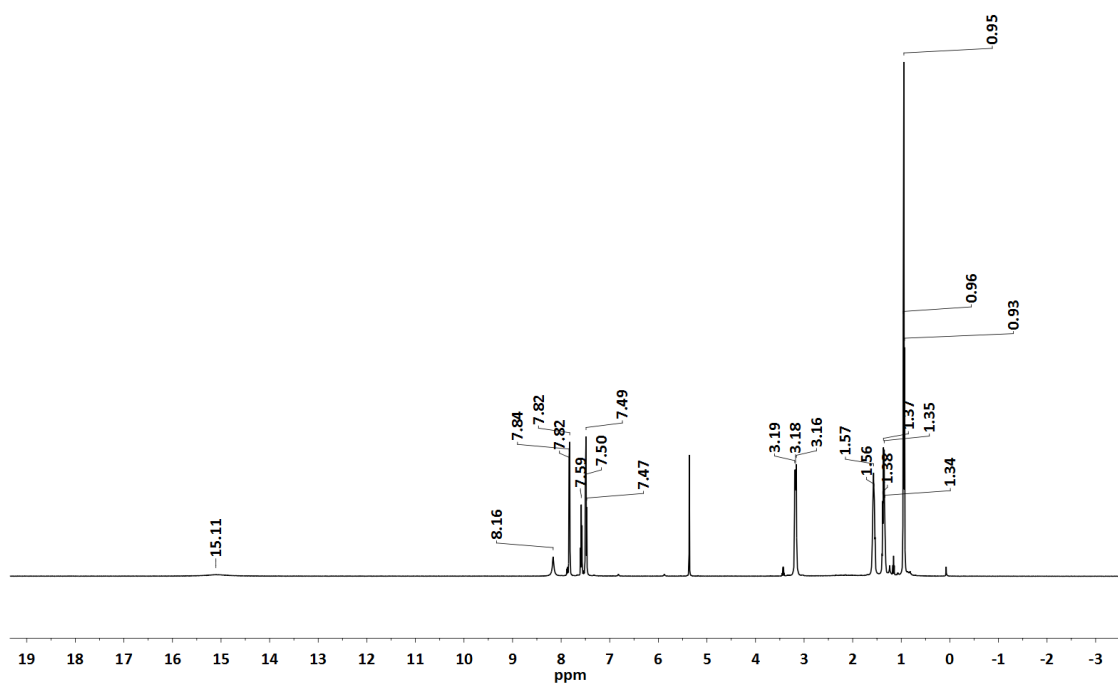


Figura 2.29. Espectro de ^1H -RMN del complejo **13** a 233K.

Los espectros de masas por ionización con electrospray (ESI-) de disoluciones del complejo **13** muestran una señal con una relación masa/carga de 535.2 y un patrón perfectamente consistente con el complejo aniónico de fórmula $[\text{PtCl}(\text{SO}_2)(\text{NHC}(\text{OH})\text{Ph})(\text{NHCOPh})]^-$

La obtención de monocristales aptos para su estudio por difracción por rayos X ha permitido confirmar la presencia de una molécula de dióxido de azufre en el complejo **13** (figura 2.30). La estructura encontrada confirma que se trata de un complejo mononuclear de platino(II) con geometría plano cuadrada ligeramente distorsionada. Los dos ligandos N-dadores mantienen su disposición mutuamente *trans*, mientras que las otras dos posiciones de coordinación están ocupadas por un ligando cloruro y un ligando S-dador originado a partir de la inserción de una molécula de SO_2 en el enlace $\text{Pt}-\text{OH}_2$. El complejo está estabilizado por un enlace de hidrógeno, que se establece entre uno de los ligandos N-dadores y el ligando S-dador ($\text{H2o}-\text{O3}$). Así, los ligandos involucrados en dicho enlace pueden describirse de dos maneras alternativas, como ácido bencimidico/benzamidato y sulfito/hidrogenosulfito, respectivamente. Este último es un ligando poco usual, y del que se han descrito pocos ejemplos, todos ellos obtenidos por reacciones entre SO_2 y complejos como $[\text{Pd}(\text{bipy})(\text{C}_6\text{F}_5)(\text{OH})]^{46}$ o *cis*- $\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2$.⁴⁷ La reacción produce también la protonación del segundo ligando N-dador, que a su vez establece otro enlace de hidrógeno con el ligando cloruro, aunque de menor fortaleza a la vista de las distancias de enlace.

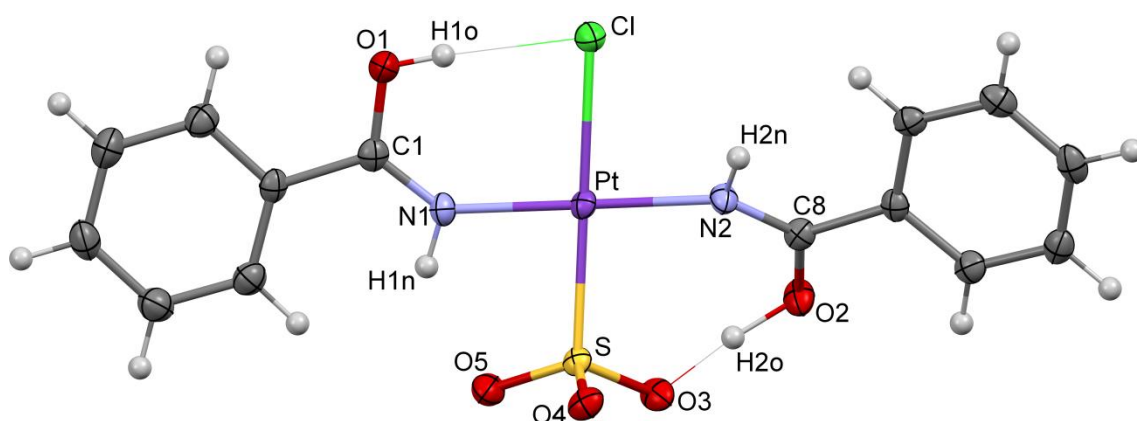


Figura 2.30. Estructura molecular del complejo $[\text{NBu}_4]^+\text{trans}-[\text{PtCl}(\text{SO}_3)(\text{NHC}(\text{OH})\text{Ph})_2]^-$ (**13**)

Así pues, los ligandos benzamidato de partida se transforman formalmente en moléculas de ácido bencimidico, una forma tautómera de la benzamida

energéticamente desfavorecida, pero que se estabiliza por coordinación al centro metálico. En conjunto, estos procesos suponen la ruptura de los dos enlaces covalentes O-H de la molécula de agua coordinada a platino. Hay que remarcar que los ligandos N-dadores neutros formados presentan deslocalización electrónica a lo largo del sistema de enlace N-C-O, de modo similar a lo observado en los ligandos benzamidato aniónicos presentes en el complejo de partida (tabla 2.13). Con respecto al ligando S-dador es interesante destacar que presenta tres distancias de enlace S-O ligeramente diferentes, fruto de las diferentes interacciones en las que participan los átomos de oxígeno (tabla 2.14).

Tabla 2.13. Distancias de enlace N-C y O-C del ligando benzamidato y ácido bencimídico en los complejos **2a**, y **13**.

Complejo	Ligandos	Enlace N-C (Å)	Enlace O-C (Å)
2a	Benzamidato N1	1.315(2)	1.273(2)
	Benzamidato N2	1.319(2)	1.269(2)
13	Ácido bencimídico N1	1.301(2)	1.302(2)
	Ácido bencimídico N2	1.285(2)	1.329(2)

Tabla 2.14. Distancias y ángulos de enlace más significativos del complejo [NBu₄]*trans*-[PtCl(SO₃)(NHC(OH)Ph)₂](**13**).

Complejo 13			
Distancias de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
Pt-N1	2.0249(15)	N1-Pt-N2	177.79(6)
Pt-N2	2.0352(16)	N1-Pt-S	85.00(5)
Pt-S	2.2441(4)	N2-Pt-S	95.40(5)
Pt-Cl	2.4064(4)	N1-Pt-Cl	95.35(5)
S-O4	1.4659(14)	N2-Pt-Cl	84.13(5)
S-O5	1.4825(14)	S-Pt-Cl	176.909(16)
S-O3	1.5113(13)		

Especialmente interesante resulta comprobar que el átomo de hidrógeno unido al átomo O2 establece fuertes enlaces de hidrógeno (HO2...O3=1.97(3) Å) con uno de los oxígenos del sulfito, lo que permite hacer una descripción ambivalente del sistema como sulfito-ácido bencimídico o como hidrógenosulfito-benzamidato. La estabilidad

de este complejo se complementa por acción del enlace de hidrógeno intramolecular que se establece entre el átomo de hidrógeno H1o con el átomo de cloro ($\text{H1o}\cdots\text{Cl}=2.10(3) \text{ \AA}$). Es tal la estabilidad que aportan estos enlaces de hidrógeno que, aun manteniendo este complejo a temperatura ambiente, y expuesto al aire no sufre ningún proceso de cambio, descomposición, o reversibilidad a la especie de partida **2a**. A diferencia de las especies **3**, **4** y **5** que habían de conservarse en atmosfera inerte para evitar que la humedad atmosférica provocará el intercambio de los ligandos N-dadores por un ligando acua revertiendo al complejo **2a**.

2.8.4. Cálculos DFT del complejo $[\text{NBu}_4] \text{ trans-}[\text{PtCl}(\text{SO}_3)(\text{NHC}(\text{OH})\text{Ph})_2]$ (**13**).

Con el fin de profundizar en la descripción estructural del complejo **13** se han realizado cálculos teóricos al nivel DFT/M06. La geometría obtenida en la optimización del complejo correspondiente (**13-DFT_g**) presenta un excelente acuerdo con la estructura obtenida por difracción de rayos X. Así, hemos realizado un estudio topológico de la función de densidad electrónica ($\rho(\mathbf{r})$) según los parámetros de la teoría “Atoms In Molecules”,¹⁶ con el objeto de obtener información adicional sobre las interacciones débiles presentes en la molécula. El análisis realizado apoya la existencia de dos enlaces de hidrógeno que estabilizan la estructura, como demuestra la localización de dos puntos críticos de enlace que relacionan los átomos $\text{H2o}\cdots\text{O3}$ y $\text{H1o}\cdots\text{Cl}$ (figura 2.31).

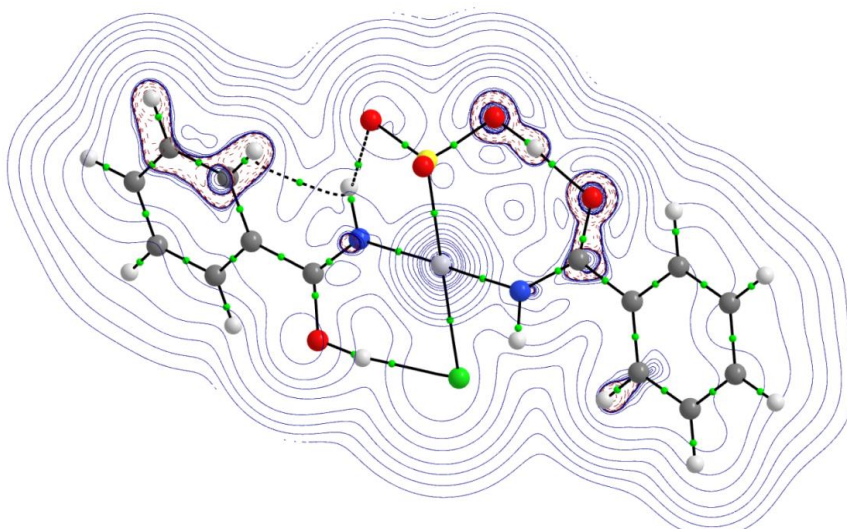


Figura 2.31. Diagrama 2D de líneas de contorno $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ y puntos críticos de enlace obtenido del análisis AIM del anión **13-DFT_g** (plano definido por los átomos Pt, O2 y O3).

Los parámetros más relevantes calculados para dichos puntos críticos se encuentran recopilados en la tabla 2.15. Las propiedades de la función de densidad electrónica en dichos puntos críticos indican la existencia de interacciones débiles de capa cerrada con una contribución principal de tipo electrostático y un cierto grado de covalencia.

Tabla 2.15. Propiedades obtenidas del análisis de la función de densidad electrónica ($\rho(r)$) en puntos críticos de enlace seleccionados obtenidos del análisis topológico de $\rho(r)$ para el complejo **13-DFTg**

	(H2o...O3)	(H1o...Cl)
$\rho(r)$ (au)	0.066	0.034
$\nabla^2\rho(r)$	0.182	0.077
Elipticidad	0.020	0.007
O/Cl...H distancia (Å)	1.53	2.04
BP distancia (Å)	1.56	2.08
O/Cl...CP distancia (Å)	1.06	1.42
H...CP distancia (Å)	0.50	0.66
$G(r)$ (au)	0.053	0.021
$V(r)$ (au)	-0.061	-0.023
$H(r)$ (au)	-0.008	-0.002
$G(r)/\rho(r)$	0.805	0.616
$E(\text{HB, kcal/mol})$	-19.0	-7.3

BP: Distancia de enlace; CP: Punto crítico; HB: Enlaces de hidrógeno

2.8.4.1. Enlaces de hidrógeno y tautomería del complejo $[\text{NBu}_4]\text{trans-}[\text{PtCl}(\text{SO}_3)(\text{NHC}(\text{OH})\text{Ph})_2]$ (**13**).

La concatenación de procesos que da lugar a la formación de **13** y la propia estructura del complejo, que se estabiliza mediante dos enlaces de hidrógeno intramoleculares, sugiere la operatividad de procesos dinámicos en disolución que conduzcan a la transformación entre tautómeros. Con el objeto de conocer la superficie de energía potencial del complejo **13**, se han modelizado mediante cálculos de DFT distintas transformaciones que conllevan la ruptura y formación de enlaces $\text{H}\cdots\text{X}$. El perfil de energía libre obtenido (figura 2.32) muestra la existencia de tres mínimos de energía diferenciados fundamentalmente por la orientación de uno de los ligandos N-dadores. Dos de estos mínimos (**13a-DFT_{DCM}** y **13b-DFT_{DCM}**) son

prácticamente isoenergéticos, mientras que el tercero (**13c-DFT_{DCM}**) está ligeramente desfavorecido ($\Delta G^\circ = 4.1$ kcal/mol). Las barreras de interconversión entre estas especies son inferiores a 7 kcal/mol, lo que sugiere que los procesos tautoméricos estudiados ocurren de manera rápida en relación a la escala de tiempo de RMN, en un amplio margen de temperaturas.

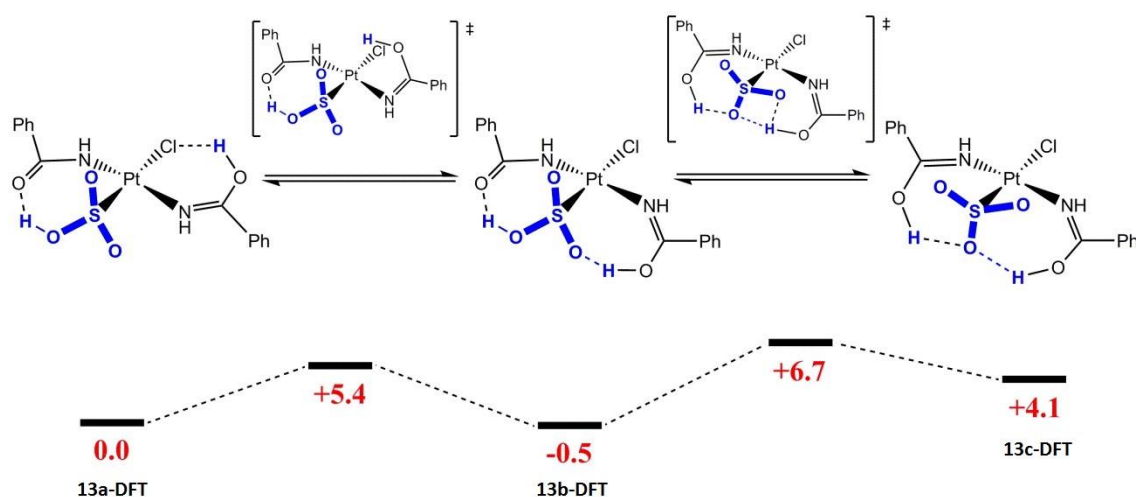


Figura 2.32. Diagrama de energía libre (kcal/mol) para algunos procesos de tautomerización del complejo **13**.

Este resultado ha sido completado con un estudio de ^1H -RMN a temperatura variable. De acuerdo con la conclusión anterior, el espectro obtenido a 193 K resulta prácticamente similar al obtenido a temperatura ambiente (figura 2.33), lo que indica que, de existir los procesos dinámicos de intercambio referidos, la temperatura de coalescencia debe ser inferior a 193 K.

La modelización teórica ha sido completada con el estudio del perfil energético asociado al proceso de elongación del enlace O-H en **13a-DFT_{DCM}**. Los resultados obtenidos muestran que la transferencia del protón involucrado en el enlace de hidrógeno entre el ligando N-dador y el ligando S-dador requiere de menos de 2 kcal/mol para transferirse de un oxígeno a otro (figura 2.34). Este perfil contrasta con el calculado para el proceso análogo en el complejo **2a** en el que se observa cómo la elongación del enlace O-H del ligando acua requiere un aporte de energía marcadamente superior.

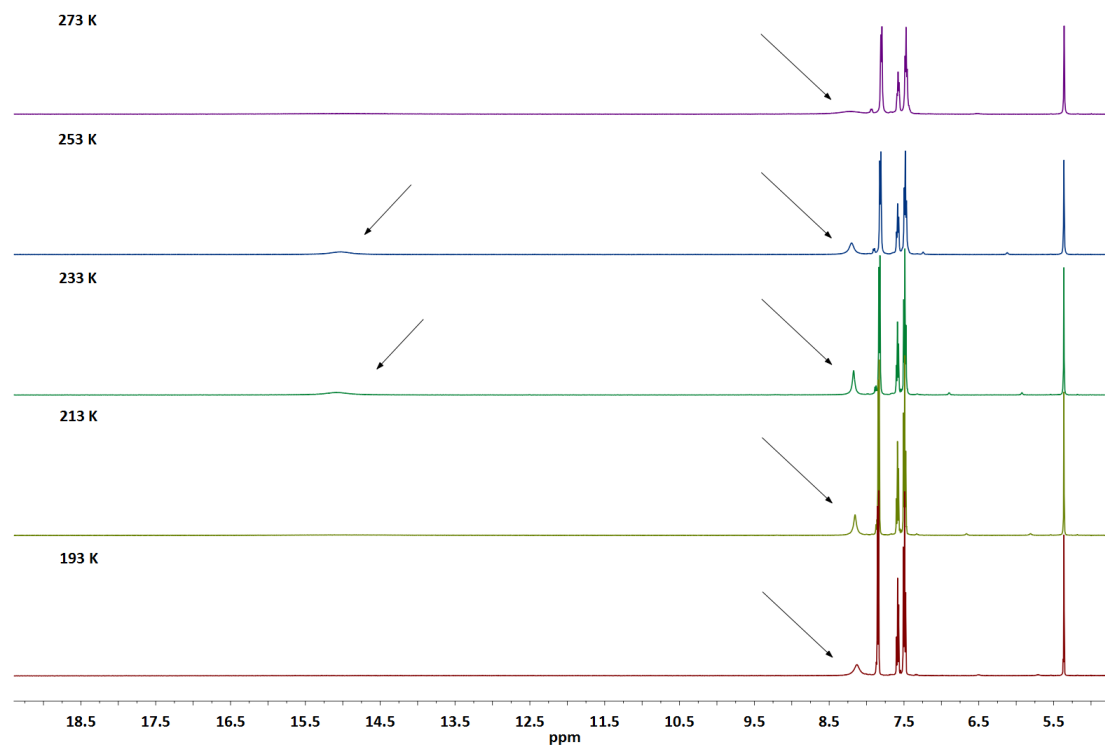


Figura 2.33. Selección de espectros de ^1H -RMN del complejo **13** a varias temperaturas.

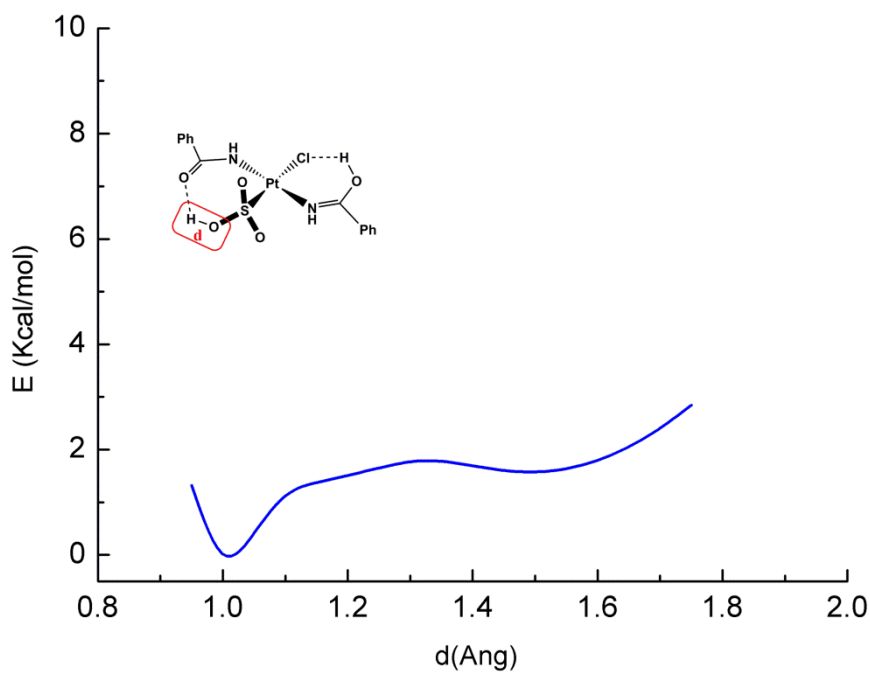


Figura 2.34. Perfil de energía calculado para la elongación del enlace O-H del ligando hidrógenosulfito en el tautómero **13a-DFT_{DCM}**.

2.8.4.2. Estudio del mecanismo de formación del complejo $[\text{NBu}_4]\text{trans-}[\text{PtCl}(\text{SO}_3)(\text{NHC}(\text{OH})\text{Ph})_2]$ (**13**).

La formación del complejo $[\text{NBu}_4]\text{trans-}[\text{PtCl}(\text{SO}_3)(\text{NHC}(\text{OH})\text{Ph})_2]$ (**13**) es una reacción compleja en la cual se concatenan necesariamente una serie de procesos básicos. Para intentar conocer el mecanismo en profundidad se han llevado a cabo cálculos DFT. Los resultados obtenidos han permitido construir un panorama mecanístico que se resume en la figura 2.35. El complejo **2a** tiene varios puntos nucleofílicos susceptibles de reaccionar con el átomo de azufre del SO_2 . De entre todos ellos, la interacción más favorable se establece entre el átomo de platino y el átomo de azufre, aunque la diferencia de energía es pequeña con otros posibles aductos. Ello hace probable que puedan existir equilibrios entre esta y otros isómeros en disolución, como por ejemplo el resultante de la interacción entre el átomo de azufre y el oxígeno del ligando acuo coordinado a platino. La etapa clave de la reacción es, a partir de este último intermedio, la inserción de la molécula de SO_2 a través del átomo de azufre en el enlace Pt-O del ligando aqua. Este proceso requiere una energía libre de activación de 24.8 kcal/mol, que lleva a una especie de tipo platino-hidrogenosulfito, tautómera del complejo final. La transformación de esta en el complejo **13a-DFT_{DCM}** es un proceso energéticamente sencillo, como ha sido descrito anteriormente (figura 2.35).

En este contexto es interesante remarcar que, en un experimento posterior, se ha llevado a cabo la reacción de **2a** con dióxido de azufre estrictamente a -30°C . Al cabo de 12 horas se comprueba por ^1H -RMN que la disolución de reacción da lugar a una mezcla de productos no especificados, ninguno de los cuales corresponde al producto final. Por el contrario, cuando se aumenta la temperatura de la disolución por encima de 0°C se observa la evolución cuantitativa e irreversible de la mezcla, que termina generando el producto **13**. Estas observaciones están de acuerdo con la formación inicial de un conjunto de aductos de fórmula **2a-SO₂** estables a baja temperatura, y que evolucionan irreversiblemente cuando se aporta calor a la mezcla de reacción. Los parámetros experimentales parecen consistentes con las barreras calculadas teóricamente.

Con este último estudio se concluyen los procesos de sustitución, oxidación e inserción sobre los complejos de tipo amidato (**2**). De todos ellos, merece ser desatacada la influencia en las sustituciones de los enlaces de hidrógeno, así como la capacidad dadora y aceptora de densidad electrónica del ligando entrante. De esta manera, se han obtenido complejos con diferente grado de sustitución, e incluso con el cambio de la disposición inicial de los ligandos. En cuanto a las oxidaciones, todos los agentes oxidantes han funcionado de igual manera, pudiéndose obtener complejos octaédricos de platino IV. Estos han dado paso al proceso de inserción de SO₂, que ha permitido demostrar la importancia del estado físico de los reactivos, y de los enlaces de hidrógeno, que ya eran determinantes en los procesos de sustitución. Estos enlaces de hidrógeno han sido estudiados mediante análisis teóricos, con lo que se demuestra que presentan un diferente nivel de fortaleza en función del átomo al que se enlazan y el estado de oxidación del platino en esos complejos.

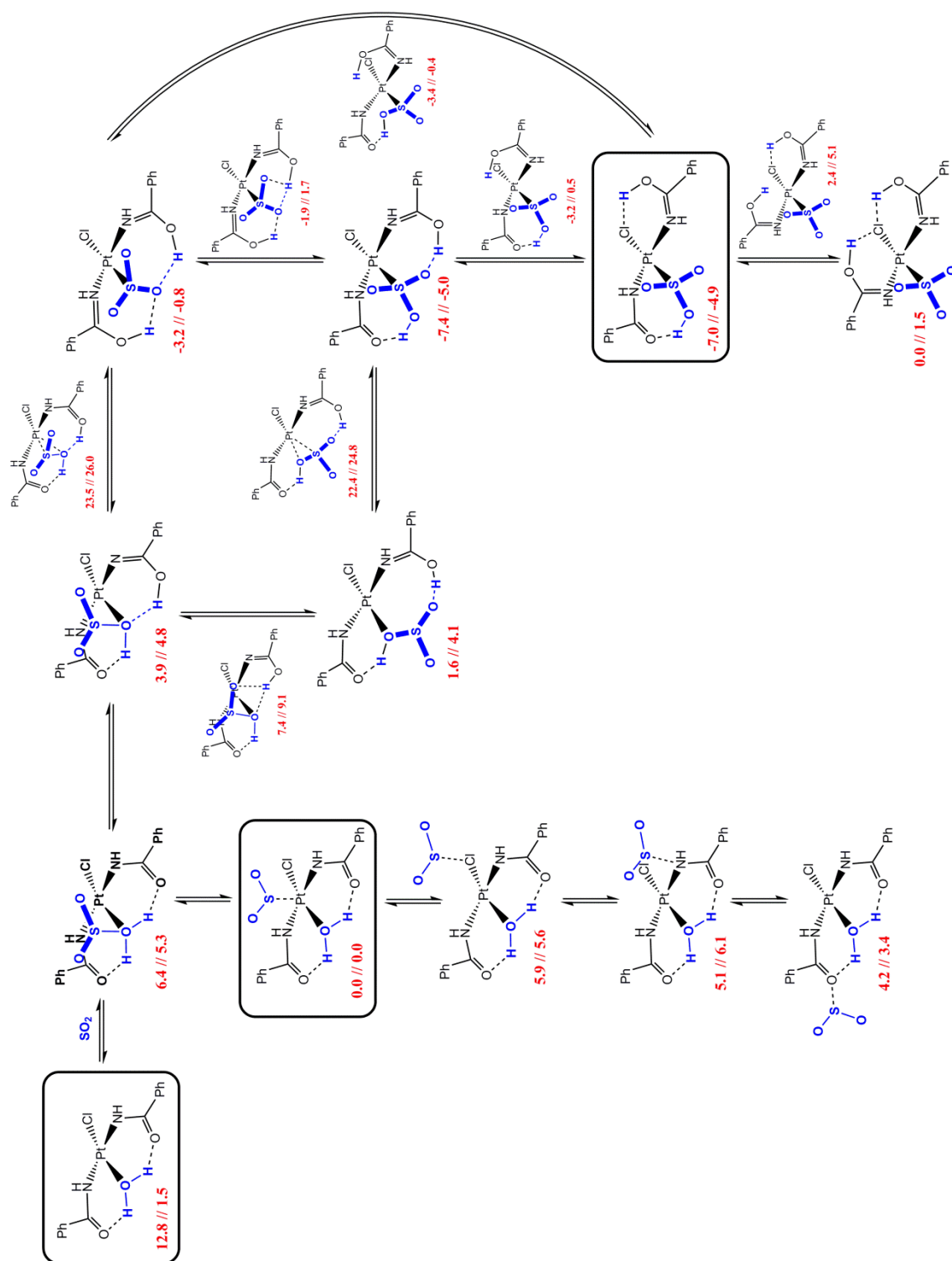


Figura 2.35. Mecanismo de reacción teórico para la formación del complejo **13** en CH_2Cl_2 . Se indican los valores de entalpia (izquierda) y energía libre de Gibbs (derecha) en kcal/mol.

Bibliografía

- ¹ B. Lippert, y P. J. Sanz Miguel. "More of a misunderstanding than a real mismatch? Platinum and its affinity for aqua, hydroxido, and oxido ligands." *Coord. Chem. Rev.*, **2016**, 327-328, 333–348.
- ² T. P. Millea, J. O. Kucan, y E. C. Smoot. "Anhydrous ammonia injuries." *J. Burn Care Rehabil.*, **1989**, 10, 448-453
- ³ Matheson Gas Data Book. "Lower and Upper Explosive Limits for Flammable Gases and Vapors (LEL/UEL)" .p. 443
- ⁴ European Chemicals Agency; Ammonia (<https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.028.760>)
- ⁵ Registro estatal de emisiones y fuentes contaminantes, ministerio para la transición ecológica (<http://www.prtr-es.es/Amoniaco-771112007.html>).
- ⁶ J. I. Van der Vlugt. "Advances in selective activation and application of ammonia in homogeneous catalysis." *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 2302–2322.
- ⁷ S. Aguado-Ullate, J. J. Carbó, O. González del Moral, A. Martín, M. Mena, J. M. Poblet, y C. Santamaría. "Ammonia Activation by μ_3 -Alkylidyne Fragments Supported on a Titanium Molecular Oxide Model." *Inorg. Chem.*, **2011**, 50, 6269–6279.
- ⁸ D. Rais, y R. G. Bergman. "Synthesis and Reactivity of the Monomeric Late-Transition-Metal Parent Amido Complex $[\text{Ir}(\text{Cp}^*)(\text{PMe}_3)(\text{Ph})(\text{NH}_2)]$." *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 3970–3978.
- ⁹ (a) Klinkenberg, y J.L., Hartwig, J.F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 86–95. (b) E. Vélez, M. P. Betoré, M. A. Casado, y V. Polo. "N–H Activation of Ammonia by $[\{\text{M}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})\}_2]$ (M = Ir, Rh) Complexes: A DFT Study." *Organometallics*, **2015**, 34, 3959–3966.

- ¹⁰ Sanz Miguel, P.J., Roitzsch, M., Yin, L., Lax, P.M., Holland, L., Krizanovic, O., Lutterbeck, M., Schürmann, M., Fusch, y E.C., Lippert, B. *Dalton Trans.*, **2009**, 48, 10774-10786.
- ¹¹ B. Lippert, *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, VHCA Zürich and Wiley-VCH-Weinheim, **1999**.
- ¹² (a) N.J. Wheate, S. Walker, G.E. Craig, y R. Oun. "The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials" *Dalton Trans.* **2010**, 39, 8113-8127; (b) C.A. Rabik, y M.E. Dolan. "Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents." *Cancer Treat. Rev.*, **2007**, 33, 9-23.
- ¹³ (a) E. R. Jamieson, y S. J. Lippard. "Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin–DNA Adducts." *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 2467-2498. (b) Y. Jung, y S. J. Lippard, "Direct Cellular Responses to Platinum-Induced DNA Damage." *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 1387-1407.
- ¹⁴ M. J. Cleare, y J. D. Hoeschele. "Studies on the antitumor activity of group VIII transition metal complexes. Part I. Platinum (II) complexes." *Bioinorg. Chem.*, **1973**, 2, 187-210.
- ¹⁵ J.M. Casas, Forniés, J., Martín, A., Rueda, A. "Synthesis of a Dinuclear Platinum-Silver Complex Containing a Reactive Acetone Imine Prepared in Situ from Acetone and Ammonia and Stabilized by Metal Complexation" *Organometallics*, **2002**, 21, 4560-4563.
- ¹⁶ (a) R. F. W. Bader. "Atoms in Molecules-a Quantum Theory." Oxford University Press: Oxford, U.K., **1990**. (b) R. F. W. Bader. "A bond path: A universal indicator of bonded interactions." *J. Phys. Chem. A*, **1998**, 102, 7314–7323. (c) P. Popelier. "Atoms in Molecules: An Introduction." Pearson Education: Harlow, U.K., **2000**. (d) R. J. Gillespie, y P. L. A. Popelier. "Chemical Bonding and Molecular Geometry." Oxford University Press: New York, **2001**. (e) C. F. Matta y R. J. Boyd. "The Quantum Theory of Atoms in Molecules." Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2007**.

- ¹⁷ United States Environmental Protection Agency. Hydrazine Hazard Summary- Created in April 1992; Revised in January 2000. Retrieved on February 21, 2008.
- ¹⁸ T. Parro, M. A. Medrano, L. Cubo, S. Muñoz-Galván, A. Carnero, C. Navarro-Ranninger, y A. G. Quiroga. "The second generation of iodido complexes: trans-[PtI₂(amine)(amine')]] bearing different aliphatic amines." *J. Inorg. Biochem.*, **2013**, 127, 182-187.
- ¹⁹ (a) L. Bai, C. Gao, Q. Liu, C. Yu, Z. Zhang, L. Cai, B. Yang, Y. Qian, J. Yang, y X. Liao. "Research progress in modern structure of platinum complexes." *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, 140, 349-382. (b) M. Fereidoon nezhad, M. Niazi, M. S. Beni, S. Mohammadi, Z. Faghih, Z. Faghih, y H. R. Shahsavari. "Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Docking Studies on the DNA Binding Interactions of Platinum(II) Rollover Complexes Containing Phosphorus Donor Ligands" *Chem. Med. Chem.*, 2017, 12, 456-465. (c) K. M. Deo, D. L. Ang, B. McGhie, A. Rajamanickam, A. Dhiman, A. Khoury, J. Holland, A. Bjelosevic, B. Pages, C. Gordon, y J. R. Aldrich-Wright. "Platinum coordination compounds with potent anticancer activity." *Coord. Chem. Rev.*, **2018**, 375, 148-163.
- ²⁰ (a) G.M. Rakić, S. Grgurić-Sipka, G.N. Kaluderović, S. Gómez-Ruiz, S.K. Bjelogrić, S.S. Radulović, y Z. Lj. Tesić. "Novel *trans*-dichloridoplatinum(II) complexes with 3- and 4-acetylpyridine: Synthesis, characterization, DFT calculations and cytotoxicity" *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 1921-192. (b) M. Coluccia, y G. Natile. "Trans-Platinum Complexes in Cancer Therapy." *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2007**, 7, 111-123.
- ²¹ (a) R. J. Puddephatt, K. A. Azam, R. H. Hill, M. P. Brown, C. D. Nelson, R. P. Moulding, K. R. Seddon, y M. C. Grossel. "Mechanisms of "A"-Frame Inversion for Binuclear Platinum(II) Complexes with Bis(diphenylphosphino)methane Ligands." *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 5642-5646. (b) M. A. Bennett, S. K. Bhargava, M. Ke, A. C. Willis, "Complexes of platinum(II), platinum(IV), rhodium(III) and iridium(III) containing orthometallated triphenylphosphine." *Dalton Trans.*, **2000**, 3537-3545. (c) S. J. Hoseini, M. Mohamadikish, K. Kamali, F. W. Heinemann, y M. Rashidi. "Organoplatinum complexes containing bis(diphenylphosphino)amine as ligand: uncommon case of N-

H···I–Pt hydrogen bonding.” *Dalton Trans* **2007**, 1697-1704. (d) P. S. Pregosin. “NMR in Organometallic Chemistry.” *Wiley-VCH, Weinheim*, **2012**.

²² N. A. Bokach, N. P. Konovalov, Y. Wang, Y. E. Moskalenko, A. V. Gribanov, y V. Y. Kukushkin. “One-end nucleophilic addition of di- and triamines to Pt^{IV}-coordinated nitriles as an entry to (amidine)Pt^{IV} complexes bearing pendant NH₂-groups.” *Dalton Trans.*, **2010**, 39, 4619–4623.

²³ G. Rouschias, y B. L. Shaw. “The Chemistry and Structure of Chugaev’s Salt and Related Compounds containing a Cyclic Carbene Ligand.” *J. Chem. Soc. A*, **1971**, 0, 2097-2104.

²⁴ K. T. Mahmudov, V. Y. Kukushkin, A. V. Gurbanov, M. A. Kinzhalov, V. P. Boyarskiy, M. F. C. Guedes da Silva, y A. J. L. Pombeiro. “Isocyanide metal complexes in catalysis.” *Coord. Chem. Rev.*, **2019**, 384, 65-89.

²⁵ F. Liu, y W. Chen. “Oxidative Addition of Cl₂, HClO to Square-Planar PtII Complexes: Synthesis and Structural Characterization of Platinum(II) and Platinum(IV) Bis(amidate) Complexes” *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2006**, 1168–1173.

²⁶ M. Sinisi, F. P. Intini, y G. Natile. “Dependence of the Reduction Products of Platinum(IV) Prodrugs upon the Configuration of the Substrate, Bulk of the Carrier Ligands, and Nature of the Reducing Agent.” *Inorg. Chem.*, **2012**, 51, 9694–9704.

²⁷ H. Kelly, y R. M. Goldberg. Systemic Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: Current Options, Current Evidence. *J. Clin. Oncol.*, **2005**, 23, 4553–4560.

²⁸ H. Shibuya, S. Hijioka, Y. Sakamoto, T. Ito, K. Ueda, I. Komoto, N. Kobayashi, A. Kudo, H. Yasuda, H. Miyake, J. Arita, S. Kiritani, M. Ikeda, H. Imaoka, M. Ueno, S. Kobayashi, M. Furuta, Y. Nagashio, G. Murohisa, T. Aoki, S. Matsumoto, M. Motoya, N. Azemoto, J. Itakura, S. Horiguchi, T. Yogi, T. Kawagoe, Y. Miyaoka, F. Imamura, M. Senju, H. Arioka, K. Hara, M. Imamura, y T. Okusaka. “Multi-center clinical evaluation of streptozocin-based chemotherapy for advanced pancreatic neuroendocrine tumors in Japan: focus

on weekly regimens and monotherapy.” *Cancer Chemother Pharmacol.*, **2018**, 82, 661-668.

²⁹ Documentación límites exposición profesional (DLEP 86), instituto nacional de seguridad e higiene en el trabajo, **2014**

³⁰ U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (Public Health Service), Agency for Toxic substances and Disease Registry, **1998**.

³¹ R. Campbell, y J. F. Rounsaville. “*Kent and Riegel’s Handbook of industrial Chemistry and biotechnology.*” 11ªEd., VCH, Weinheim: Springer, **2007**, Vol. 1, Cap. 25.

³² J. H. Seinfeld, y S. N. Pandis. “Atmospheric Chemistry and Physics: From Air Pollution to Climate Change.” 2ªEd. Wiley-interscience publication, **2006**.

³³ (a) J. J. Margitan. “Mechanism of the atmospheric oxidation of sulfur dioxide. Catalysis by hydroxyl radicals” *J. Phys. Chem.*, **1984**, 88, 3314-3318. (b) D. J. Eatough, F. M. Caka y R. I. Farber. “The Conversion of SO₂ to Sulfate in the Atmosphere.” *Isr. J. Chem.*, **1994** 34, 301-314. (c) C. R. Hoyle, C. Fuchs, E. Järvinen, H. Saathoff, A. Dias, I. El Haddad, M. Gysel, S. C. Coburn, J. Tröstl, A.-K. Bernhammer, F. Bianchi, M. Breitenlechner, J. C. Corbin, J. Craven, N. M. Donahue, J. Duplissy, S. Ehrhart, C. Frege, H. Gordon, N. Höppel, M. Heinritzi, T. B. Kristensen, U. Molteni, L. Nichman, T. Pinterich, A. S. H. Prévôt, M. Simon, J. G. Slowik, G. Steiner, A. Tomé, A. L. Vogel, R. Volkamer, A. C. Wagner, R. Wagner, A. S. Wexler, C. Williamson, P. M. Winkler, C. Yan, A. Amorim, J. Dommen, J. Curtius, M. W. Gallagher, R. C. Flagan, A. Hansel, J. Kirkby, M. Kulmala, O. Möhler, F. Stratmann, D. R. Worsnop, y U. Baltensperger. “Aqueous phase oxidation of sulphur dioxide by ozone in cloud droplets.” *Atmos. Chem. Phys.*, **2016**, 16, 1693–1712.

³⁴ (a) A. C. Roberts, y D. J. McWeeny. “The uses of sulphur dioxide in the food industry. A review.” *J. Fd. Technol.*, **1972**, 7, 221-238. (b) G. A. Bunimovich, V. O. Strots y O. V. Goldman. “*Theory and industrial applications of SO₂, oxidation reverse process for*

sulfuric acid production.” Unsteady State Processes in Catalysis, VNU Science Press **1990**, 7-24.

³⁵ (a) J. Liu, S. Fang, W. Liu, M. Wang, F.-M. Tao, y J.-Y. Liu. “Mechanism of the Gaseous Hydrolysis Reaction of SO₂: Effects of NH₃ versus H₂O” *J. Phys. Chem. A.*, **2015**, *119*, 102-111. (b) H. Tachikawa. “Water-Accelerated OH Addition to Sulfur Dioxide SO₂: Direct Ab Initio Molecular Dynamics (AIMD) Study” *J. Phys. Chem. A*, **2014**, *118*, 3230-3236. (c) T. M. Townsend, A. Allanic, C. Noonan, y J. R. Sodeau. “Characterization of Sulfurous Acid, Sulfite, and Bisulfite Aerosol Systems.” *J. Phys. Chem. A.*, **2012**, *116*, 4035-4046.

³⁶ Data from Handbook of Chemistry and Physics 84th Edition CRCPRESS, 1284: 293 K, $\chi = 3.45 \cdot 10^{-2}$ in water.

³⁷ B. J. Finlayson-Pitts, y J. N. Pitts, Jr. “Chemistry of the Upper and Lower Atmosphere.” Academic Press: San Diego, CA, **2000**, 294-348.

³⁸ (a) J. Cukras, y J. Sadlej. “Structure and energetics of weakly bound water–sulfur dioxide complexes.” *J. Mol. Struct.*, **2007**, *819*, 41-51. (b) T. A. Ford. “Ab initio molecular orbital calculations of the structures and vibrational spectra of some molecular complexes containing sulphur dioxide” *J. Molecular Struct.*, **2009**, *466*, 924–926.

³⁹ (a) R. Steudel, y Y. Steudel. “Sulfur Dioxide and Water: Structures and Energies of the Hydrated Species SO₂·nH₂O, [HSO₃][−]·nH₂O, [SO₃H][−]·nH₂O, and H₂SO₃·nH₂O (n = 0 –8)” *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1393-1405. (b) E. Bishenden, y D. J. Donaldson. “Ab Initio Study of SO₂ + H₂O” *J. Phys. Chem. A.*, **1998**, *102*, 4638-4642.

⁴⁰ (a) K. Matsumura, F. J. Lovas, y R. D. Suenram. “The microwave spectrum and structure of the H₂O–SO₂ complex” *J. Chem. Phys.*, **1989**, *91*, 5887-5894. (b) S. Hirabayashi, F. Ito, y K. M. T. Yamada. “Infrared spectra of the (H₂O)_n-SO₂ complexes in argon matrices” *J. Chem. Phys.*, **2006**, *125*, 34508-34514.

⁴¹ (a) A. F. Voegele, C. S. Tautermann, C. Rauch, T. Loerting, y K. R. Liedl. "On the Formation of the Sulfonate Ion from Hydrated Sulfur Dioxide" *J. Phys. Chem. A.*, **2004**, *108*, 3859-3864. (b) T. Loerting, y K. R. Liedl. "Water-Mediated Proton Transfer: A Mechanistic Investigation on the Example of the Hydration of Sulfur Oxides" *J. Phys. Chem. A.*, **2001**, *105*, 5137-5145. (c) W.-K. Li, y M. L. McKee. "Theoretical Study of OH and H₂O Addition to SO₂" *J. Phys. Chem. A.*, **1997**, *101*, 9778-9782.

⁴² (a) Michael R. Hoffmann, J.J. Morgan, D.J. Jacob, J.W. Munger and J.M. Waldman, *Characterization of reactants, reaction mechanisms and reaction products leading to extreme acid rain and acid aerosol condition in southern California*, **1983**. (b) B. J. Finlayson-Pitts, y J. N. Pitts, Jr. "Chemistry of the Upper and Lower Atmosphere" Academic Press: San Diego, CA, **2000**, p. 294.

⁴³ D. M. P. Mingos. "Sulphur dioxide complexes of the platinum metals" *Transition Met. Chem.*, **1978**, *3*, 1-15. (b) G. J. Kubas. "Chemical Transformations and Facile Disproportionation of Sulfur Dioxide on Transition Metal Complexes" *Acc. Chem. Res.*, **1994**, *27*, 183-190.

⁴⁴ (a) M. Baya, Ú. Belío, D. Campillo, I. Fernández, S. Fuertes, y A. Martín. "Pt-M Complexes (M=Ag, Au) as Models for Intermediates in Transmetalation Processes." *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 13879-13889. (b) J. R. Berenguer, E. Lalinde, A. Martín, M. T. Moreno, S. Sánchez, y H. R. Shahsavari. "Binuclear Complexes and Extended Chains Featuring PtII-TII Bonds: Influence of the Pyridine-2-Thiolate and Cyclometalated Ligands on the Self-Assembly and Luminescent Behavior" *Inorg. Chem.*, **2016**, *55*, 7866-7878. (c) M. J. Karimi, y S. Jamali. "Synthesis and structure of the cyclometalated hetero-binuclear Pt-Au complexes with bridging 2-diphenylphosphinopyridine ligand" *J. Organomet. Chem.*, **2015**, *786*, 14-20

⁴⁵ M. Albrecht, R.A. Gossage, U. Frey, A. W. Ehlers, E. J. Baerends, A. E. Merbach, G. van Koten. "Mechanistic aspects of the reversible binding of SO₂ on arylplatinum complexes: Experimental and ab initio studies." *Inorg. Chem.*, **2001**, *40*, 850-855.

⁴⁶ J. Ruiz, M. T. Martínez, F. Florenciano, V. Rodríguez, G. López, J. Pérez, P. A. Chaloner, y P. B. Hitchcock. "Insertion reactions of SO₂ into Pd–OR bonds: preparation of alkyl sulfite complexes of palladium(II)" *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **2004**, 929-932.

⁴⁷ (a) K. A. Kubat-Martin, G. J. Kubas, y R. R. Ryan. "Reaction of Sulfur Dioxide with (η⁵-C₅Me₅)Ru(CO)₂H: Insertion of SO₂ into the Ru-H Bond and Oxygen Transfer To Form (η⁵-C₅Me₅)Ru(CO)₂SO₃H." *Organometallics*, **1988**, 7, 1657-1659. (b) L. R. Allen, D. Y. Jeter, A. W. Cordes, y B. Durham. "(Polypyridine)ruthenium(II) Complexes Containing Sulfite, Bisulfite, and Sulfur Dioxide." *Inorganic Chemistry*, **1988**, 27, 3880-3885.

Capítulo 3

Complejos de platino(II) con ligandos *pincer* PNC

3.1 Complejos con ligandos *pincer*

En 1976 Moulton y Shaw sintetizaron el primer complejo con un ligando tridentado coordinado a un mismo centro metálico.¹ Durante la década siguiente se sintetizaron numerosos complejos con ligandos de similares características,² aunque no fue hasta 1989 cuando Van Koten acuñó el término “*pincer*” para describir la coordinación de estos ligandos tricoordinados.³ Inicialmente, la descripción refería a ligandos monoaniónicos tridentados simétricos con dos átomos de nitrógeno y uno de carbono (NCN), que se coordinaban de modo coplanar al centro metálico generando estructuras metal-ligando con forma de “T”. Con el tiempo, este concepto se fue ampliando para incluir complejos con otros ligandos de tipo ECE (E= P, S, O, As).⁴ En la actualidad el término “*pincer*” se ha generalizado, y se utiliza para describir ligandos planos tricoordinados que ocupan tres posiciones de coordinación adyacentes y con configuración meridional (figura 3.1).⁵ Así, se incluyen ligandos muy diversos con una amplia variedad de átomos dadores de carácter neutro o aniónico, simétricos y asimétricos. Además, los ligandos *pincer* suelen incluir en su estructura grupos aromáticos que contribuyen a una mayor planaridad del esqueleto metal-ligando, propiedad que se ve reforzada por la formación de dos metalociclos, resultado inherente de la coordinación tridentada del ligando *pincer* al centro metálico.

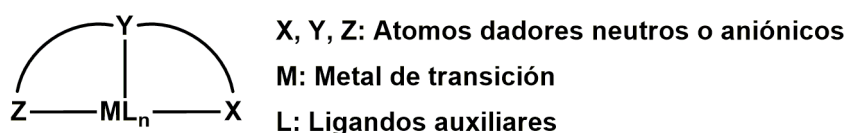


Figura 3.1. Estructura general de los complejos *pincer*.

3.1.1. Interés, propiedades y aplicaciones de los complejos *pincer*.

Uno de los aspectos más interesantes de la química de la coordinación se encuentra en la capacidad que tienen los ligandos de modificar las propiedades del metal al que se coordinan, otorgándole una mayor versatilidad. El control fino de esas propiedades puede hacerse mediante el empleo de familias de ligandos en los que existan pequeñas modificaciones. En este sentido, la facilidad con que los ligandos *pincer* pueden ser modificados, tanto estérica como electrónicamente, hace que estos ligandos sean muy interesantes de cara a intentar modular las propiedades de los

complejos metálicos. Adicionalmente, la coordinación tridentada de los ligandos *pincer* incrementa la estabilidad de los complejos en los que participan, y facilita localizar la reactividad en el resto de posiciones de coordinación del centro metálico. Por todo ello, los ligandos de tipo *pincer* constituyen actualmente una herramienta muy potente en la química organometálica, para el diseño de complejos metálicos con potenciales aplicaciones en diversos ámbitos que abarcan desde su uso en catálisis hasta ciencia de los materiales pasando por especies con propiedades farmacológicas, sensores de gases o dispositivos luminosos.

La aplicación más relevante de los complejos *pincer* se basa en su uso como catalizadores homogéneos. Se han descrito eficientes catalizadores basados en sistemas metal-ligando *pincer* de la mayoría de metales de la serie de transición para una amplia variedad de reacciones orgánicas, como acoplamientos de Heck-Mizoroki y Suzuki-Miyaura,⁶ condensaciones aldólicas,⁷ reacciones de hidrogenación,⁸ reacciones de Diels-Alder,⁹ etc. La gran cantidad y variedad de reacciones catalíticas en las que pueden intervenir eficazmente este tipo de complejos se debe a dos de sus propiedades más importantes: su estabilidad y la capacidad de modulación que aportan los ligandos. La estabilidad de estos complejos se ve reflejada en su resistencia a descomponerse en un amplio rango de temperaturas y disolventes. Por otro lado, la facilidad para modificarlos permite alterar las interacciones con los diversos sustratos, proporcionándoles una disposición adecuada para llevar a cabo activaciones de enlaces C-H o C-C en numerosas moléculas orgánicas de interés.¹⁰

El sector farmacéutico es otro foco de interés donde los complejos *pincer* tienen una buena cabida. Así, se están desarrollando nuevos fármacos aplicables como agentes antitumorales por su resistencia a descomponerse, a perder su efecto activo por interacciones con biomoléculas del medio celular o reducirse en condiciones fisiológicas. En este contexto, se ha comprobado que, gracias al enlace σ metal-carbono, los complejos formados son más inertes cinéticamente frente a las biomoléculas presentes en los tejidos vivos, lo que permite que alcancen las células a las que van dirigidos sin antes sufrir alteraciones.¹¹ Además, los ligandos *pincer* permiten la incorporación de marcadores biológicos o fragmentos orgánicos capaces de establecer interacciones con las moléculas a las que van dirigidos.¹² En este sentido,

los estudios sobre complejos de este tipo han revelado que no solo interactúan con el ADN mediante interacciones a través del centro metálico, sino que su capacidad para unirse a dicha diana biológica se ve incrementada mediante interacciones secundarias de tipo π - π entre los anillos aromáticos de las bases del nitrogenadas del ADN y el sistema *pincer*.¹³ Así, complejos *pincer* de oro(III), estables frente a su reducción en medio fisiológico gracias a la estabilización aportada por los ligandos *pincer*, han dado buenos resultados en ensayos *in vitro* frente a células tumorales como las MCF-7 (cáncer de mama) o A549 (cáncer de pulmón).^{11b} Otro ejemplo de esta buena aplicabilidad, son los complejos *pincer* de platino han mostrado buenos resultados frente a diferentes líneas de células tumorales, como HuTu-80 (adenocarcinoma de duodeno) o HeLa (cáncer de cuello de útero).^{11a}

Dentro del campo del diseño de nuevos materiales, la posibilidad de utilizar ligandos *pincer* altamente ramificados o con grupos coordinantes como sustituyentes permite la formación de especies polimetálicas. Tal es así que con estos complejos se pueden llegar a construir nuevas generaciones de dendrímeros homo o heterometálicos mediante técnicas de auto-ensamblaje¹⁴ o pueden ser utilizados como sintones en química supramolecular.¹⁵

También se han descrito aplicaciones de complejos *pincer* como sensores de gases. Así, por ejemplo, complejos de platino(II) estabilizados por un ligando *pincer* NCN son capaces de capturar reversiblemente SO₂, formando aductos pentacoordinados.¹⁶ Dichos complejos constituyen sensores útiles para la detección de SO₂ gas,¹⁷ molécula contaminante y tóxica en cantidades elevadas. Las ventajas de estos complejos frente a otros posibles dispositivos se basan en su alta sensibilidad, pues son capaces de detectar cantidades del orden de los ppm (parte por millón), y en su selectividad frente a otras especies gaseosas como el H₂O o CO. Esta selectividad se consigue gracias a las características aportadas por el ligando *pincer* y los sustituyentes que se incluyen en el ligando. Además, al ser procesos reversibles se puede regenerar la especie de platino(II) plano cuadrada que queda de nuevo disponible para actuar como detector. Otro ejemplo del uso de estos complejos lo componen especies bimetalicas de rutenio que sufren cambios en la conformación y el color derivados de

variaciones de sus estados de oxidación, siendo un detector válido cuando se quiere trabajar en una atmosfera ausente de agentes con capacidad oxidante o reductora.¹⁸

Los dispositivos emisores de luz componen la última de las disciplinas en las que estos complejos se han mostrado más favorable que otras especies. Se conocen complejos *pincer* con propiedades luminiscentes, con la ventaja de que pueden generar diferentes tipos de luz abarcando todo el visible. Esto es posible gracias a la facilidad para modular la emisión de estos complejos a través de las propiedades del ligando *pincer*. De esta manera se puede proporcionar una densidad electrónica variable al centro metálico, y a la par presentar un entorno plano, lo que permite la formación de interacciones de tipo M-M responsables en muchos casos de la luminiscencia de los complejos, como se ha descrito para complejos *pincer* NNN de Pt (II).¹⁹ Además, tienen la capacidad de establecer interacciones con diferentes moléculas de interés como fármacos, toxinas o virus, mediante su incorporación en la posición auxiliar o en el esqueleto del *pincer*.²⁰

3.1.2. Formación de complejos *pincer*.

Se han desarrollado métodos muy diversos para la preparación de complejos *pincer*. Sin embargo, la aplicabilidad de cada uno depende fuertemente del metal y de los átomos dadores del ligando, lo que hace que no tengan carácter general. Entre las estrategias más usadas cabe citar reacciones de ciclometalación directa, procesos de adición oxidante, de transmetalación y transciclometalación, reacciones de activación C-H a partir de ligandos bidentados coordinados a metales y otras variantes.

La **ciclometalación directa** constituye un método sencillo en el que se enfrenta un halogenuro del metal con el precursor orgánico del ligando *pincer* produciéndose la eliminación de halogenuro de hidrógeno o de un subproducto orgánico halogenado (figura 3.2). Este método, muy aplicado, no requiere de una activación previa del ligando consiguiendo en condiciones de reacción suaves la generación de complejos con el ligando *pincer* PCP.²¹ Si en lugar de un ligando PCP se trata de un NCN la metalación directa es menos habitual, y suelen ser necesarios tiempos prolongados y temperaturas de reacción altas, lo que puede ser debido a la menor fortaleza del

enlace M-N. De hecho se conocen complejos con diversos metales como el rutenio, osmio,²² y platino.²³

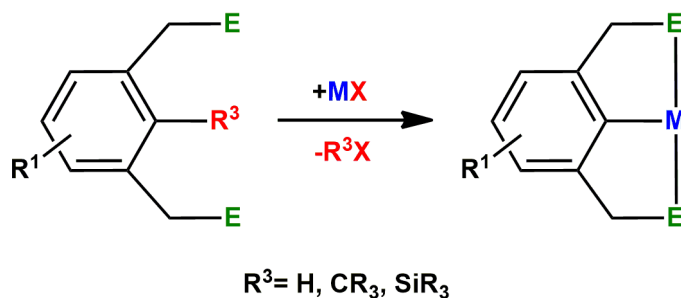


Figura 3.2. Reacción de ciclometalación directa.

La **adición oxidante** constituye un método habitual cuando se parte de metales en bajo estado de oxidación susceptibles de incrementarlo en dos unidades. En este tipo de reacciones no se genera ningún subproducto (figura 3.3) y tienen la ventaja de no precisar altas temperaturas o tiempos de reacción largos, lo que favorece que no se vean afectados sustituyentes lábiles o termodinámicamente inestables.²⁴ El hecho de que no se generen subproductos supone una importante ventaja desde el punto de vista de la economía atómica.

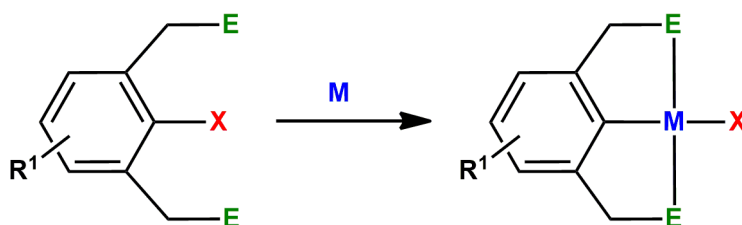


Figura 3.3. Reacción de adición oxidante.

La **transmetalación** es un proceso de intercambio metal-halógeno a partir de arilderivados de litio con eliminación de la sal de litio correspondiente (figura 3.4). Sin embargo, este procedimiento tiene el inconveniente de la falta de selectividad en la formación de los arilderivados de litio y su escasa estabilidad.²⁵

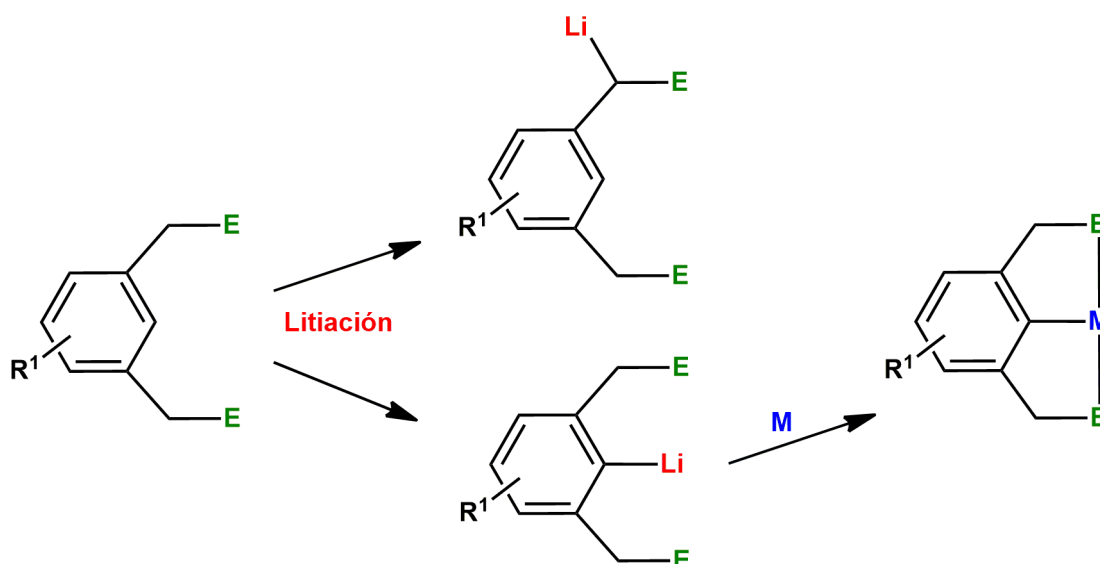


Figura 3.4. Reacción de transmetalación.

La **transciclometalación** consiste en la sustitución de un ligando ciclometalado por otro sin la formación de sales metálicas como subproductos (figura 3.5). Este método ha sido utilizado con complejos de partida del tipo $[PtCl(NCN)]$ y $[RuCl(NCN)(PPh_3)]$ para la obtención de los análogos con ligandos *pincer* de tipo (PCP) o (SCS) en los que la sustitución se produce favorablemente por la mayor fortaleza de los enlaces M-S y M-P ($M = Ru, Pt$).²⁶

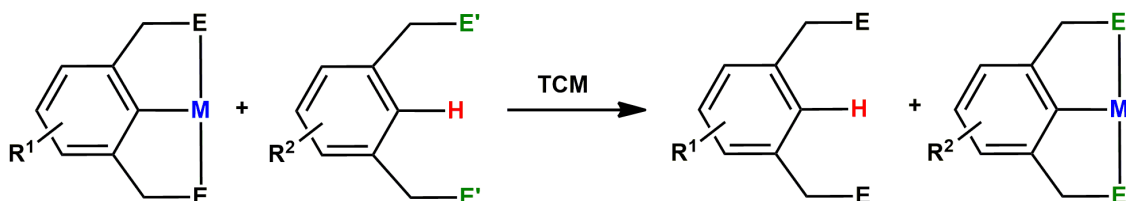


Figura 3.5. Reacción de transciclometalación.

La formación **a partir de un ligando quelato** es un método sencillo aunque menos usual. Se basa en la coordinación de un ligando en modo quelato y la posterior activación de un enlace Y-H ($Y = C, N, O, \text{ o } S$) (figura 3.6), generalmente mediante el uso de reactivos básicos.²⁷ En el caso de la utilización de bases, el ligando quelato-*pincer* no debe contener grupos funcionales que puedan verse afectados por un medio alcalino. A pesar de esta pequeña desventaja, los complejos que se forman mediante este procedimiento son de interés en procesos catalíticos por la posibilidad de

disponer de una posición de coordinación vacante o no en función del medio de reacción.²⁷

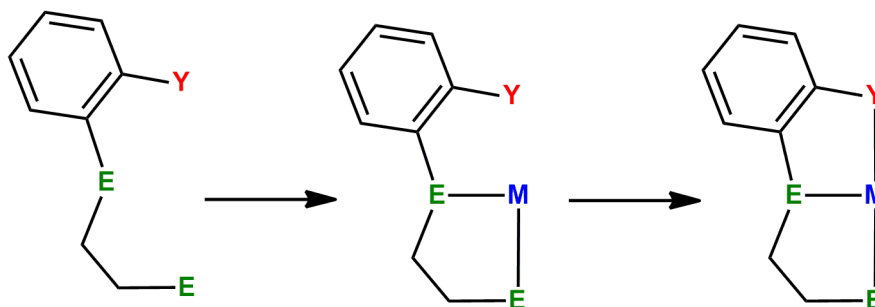


Figura 3.6. Formación de complejo quelato y posterior ciclometalación.

Otra vía de síntesis consiste en la formación del ligando *pincer* por reacción entre, al menos, un ligando coordinado y un grupo entrante. Existen pocos casos que reúnan estas características ya que, aunque muchos ligandos *pincer* se forman mediante reacción entre especies diferentes, no es frecuente que alguna de ellas esté previamente coordinada. Un ejemplo reciente de este tipo de formación de ligandos *pincer* consistió en la reacción entre dos ligandos nitrilo monodentados coordinados al centro metálico y un reactivo N-dador con grupos imina, que produce un doble acoplamiento con aquellos y se coordina al metal formando un ligando *pincer* NNN.²⁸ Otro ejemplo de formación de complejos con este tipo de ligandos *pincer* NNN se basa en la reacción entre un ligando coordinado en forma quelato, como el 2-arilazopiridina, y una amina, lo que conduce a nuevas especies de paladio con ligandos *pincer* (NNN).²⁹

Por otro lado se conocen algunos procesos en los que el ligando *pincer* se genera a partir de dos ligandos previamente coordinados al centro metálico, tras un proceso de acoplamiento intramolecular. Un precedente interesante de este tipo de procesos lo representa la reacción descrita entre un carbonilo y un grupo amino conectado a un ligando quelato, que genera un ligando asimétrico de tipo CNP, estabilizado sobre un centro metálico de hierro (II).³⁰ Este ejemplo particular muestra que reacciones de acoplamiento intramolecular pueden ser una alternativa sintética para la preparación de complejos metálicos diversos estabilizados por ligandos quelato o *pincer*.

3.2 Complejo [Pt(NHCOPh)(κ^3 -P,N,C-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] (14). Síntesis, caracterización y estudio del mecanismo de reacción.

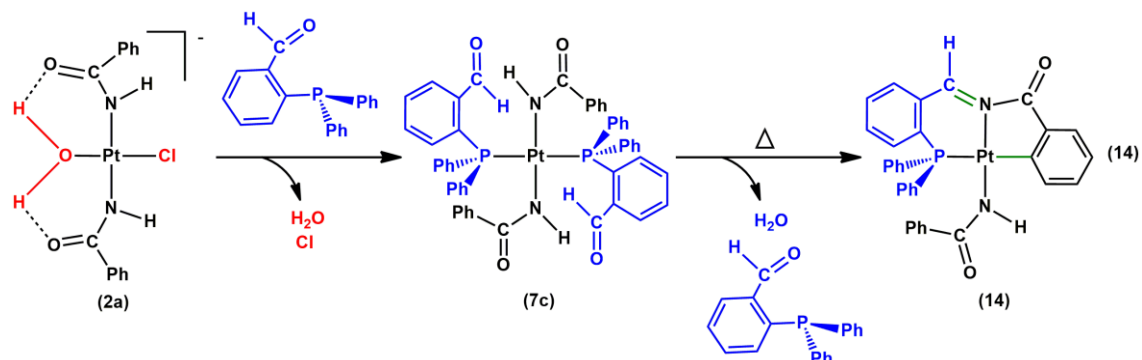
De acuerdo con lo resumido anteriormente, hoy en día se conocen numerosos métodos para la síntesis de complejos *pincer*. En nuestro caso, la disponibilidad de ligandos relativamente reactivos, como son los grupos benzamidato en los complejos de partida, nos llevó a plantear procesos de acoplamiento intramolecular, en analogía con la última reacción descrita. Partiendo de esta base se ha diseñado una ruta preparativa que incluye al complejo amidato **2a** y un ligando de tipo fosfano con un grupo aldehído. Así, un proceso de condensación entre ambos ligandos podría dar lugar a un ligando quelato, que en una reacción posterior podría generar una especie de tipo *pincer*.

La variedad de ligandos *pincer* asimétricos cada vez es más elevada, aunque los ligandos de tipo PNC, hasta el momento, no están muy extendidos. Son pocos los ejemplos con el átomo de platino como centro metálico que generan un complejo *pincer* PNC,³¹ y en general, los precedentes de estos complejos se pueden resumir en complejos con metales alcalinos como litio y potasio,³² y metales de la primera serie de transición como el cromo,³³ hierro,³⁴ y cobalto.³⁵

3.2.1. Reacción de formación del complejo [Pt(NHCOPh)(κ^3 -P,N,C-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] (14).

Como se ha discutido en el capítulo dos, el tratamiento de disoluciones del complejo **2a** con fosfanos da lugar típicamente a la doble sustitución de los ligandos cloruro y acua por dos ligandos P-dadores. Así, al utilizar difenilfosfanobenzaldehído la reacción transcurre con la precipitación de un sólido blanco que corresponde al derivado bisfosfano *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(PPh₂C₆H₄CHO)₂] (**7c**). Sin embargo, éste evoluciona al cabo de cinco horas en diclorometano a reflujo a un sólido de color rojo que corresponde a la especie [Pt(NHCOPh)(κ^3 -P,N,C-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] (**14**) (reacción 14). Dicho complejo contiene un ligando *pincer* asimétrico (PNC) que se forma *in situ* en la esfera de coordinación del metal a partir de la condensación de un grupo amino del ligando amidato y un grupo aldehído del ligando fosfano situados en

posición mutuamente *cis* y la posterior ortometalación del grupo fenilo originalmente presente en el ligando benzamidato.



La formación del complejo intermedio **7c**, favorecido cinéticamente, por la reacción entre el complejo **2a** y el difenilfosfanobenzaldehído requiere dos equivalentes del fosfano por mol del precursor de platino. Posteriormente, la transformación del complejo **7c** en **14** lleva asociada una reacción de condensación con formación de un doble enlace C=N y la eliminación de una molécula de agua. De forma subsiguiente se ha de producir el desplazamiento de un ligando fosfano y la ortometalación de un sustituyente arilo. La disociación de dicho fosfano del complejo **7c** se puede acelerar por calentamiento a reflujo, pero el aumento de la concentración de fosfano libre en el medio debe perjudicar el avance del proceso, ya que el producto final muestra una estequiometría Pt:P de 1 a 1. Así, tras diversas pruebas se ha encontrado que la ruta preparativa más eficiente consiste en llevar a cabo la reacción del complejo **2a** con el ligando difenilfosfanobenzaldehído en cantidades equimoleculares (1:1), en diclorometano a reflujo durante 5 horas.

3.2.2. Caracterización del complejo $[\text{Pt}(\text{NHCOPh})(\kappa^3\text{-P},\text{N},\text{C-P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCO}\text{C}_6\text{H}_4)]$ (**14**)

El complejo **14** se ha caracterizado mediante las técnicas de análisis habituales, aunque su baja solubilidad ha dificultado su caracterización mediante RMN. El espectro de IR del sólido permite identificar varias bandas de los grupos funcionales presentes en el complejo. Así, a 3422 cm^{-1} se encuentra la absorción propia de la vibración de tensión $\nu(\text{N-H})$ del ligando benzamidato, y a 1609 y 1568 cm^{-1} se observan las vibraciones correspondientes a enlaces C-O y C-N, respectivamente, ambos con un carácter intermedio entre enlace simple y doble al igual que en el complejo **2a**. Además, se puede apreciar una banda a 1724 cm^{-1} asignable al doble enlace C=N del

nuevo ligando *pincer* y las absorciones propias de anillos aromáticos a 3038, 1449 y 1428 cm⁻¹. Por último, la ausencia de señales características del catión tetrabutylamonio está de acuerdo con el carácter neutro del complejo formado.

El espectro de ³¹P-RMN realizado en diclorometano-*d*₂ a temperatura ambiente muestra una única señal a 17.3 ppm, que presenta satélites de Pt con una constante de acoplamiento ¹J_{Pt-P} de 2040 Hz. El valor de esta constante está en el rango típico descrito para átomos de fósforo coordinados directamente a platino en disposición *trans* a grupos alquilo o arilo con enlace σ Pt-C, lo que apoya la disposición propuesta para el complejo **6**.³⁶ En el espectro de ¹H-RMN a temperatura ambiente se observa un singlete ancho a 5.96 ppm propio del protón unido al nitrógeno en el ligando benzamidato. Entre 7.20 y 8.05 ppm se encuentran varias señales de hidrógenos aromáticos, que no han podido ser asignadas con precisión debido a la baja solubilidad del complejo y a la pobre resolución de las señales. Sin embargo, la señal que aparece a 8.15 ppm sí que se puede asignar al protón en posición *orto* del fenilo con enlace σ-C-Pt, ya que aparece en el rango habitual para dicho tipo de protones.³⁷ Finalmente, a 9.55 ppm se observa un singlete correspondiente al protón unido al carbono imínico, que presenta satélites de platino con una constante de acoplamiento ³J_{H-Pt} de 78.8 Hz. Estos datos espectroscópicos son consistentes con los descritos para otros complejos de platino con metalociclos de cinco y seis miembros y presencia de un doble enlace de tipo imínico en dicho anillo.³⁸

Mediante espectrometría de masas por ionización láser asistida por matriz (MALDI+) acoplada a un analizador TOF, se han obtenido evidencias adicionales de la formulación del complejo **14**. Así, se han encontrado dos picos, uno de ellos con relación masa/carga 708.1 y un patrón consistente con la fórmula [Pt(NHCOPh)(P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)H]⁺, y el segundo con relación masa/carga 587.3 y un patrón consistente con una especie de fórmula [Pt(P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)]⁺, que se corresponde con el complejo *pincer* sin el ligando auxiliar de tipo amidato. La observación de este pico remarca la estabilidad del fragmento metal-ligando *pincer* formado en la reacción.

Adicionalmente se han obtenido monocristales del complejo **14** adecuados para su estudio por difracción de rayos X. La estructura obtenida se muestra en la

figura 3.7, y confirma que se trata de un complejo mononuclear de platino(II) con entorno de coordinación plano cuadrado, en el que se observa la coordinación tridentada de un nuevo ligando PNC. Como ya se ha comentado, dicho ligando es el resultado de dos procesos concatenados de acoplamiento C-N y activación C-H que ocurren en el entorno de coordinación del centro de platino. Ello conlleva la formación de dos metalociclos de cinco y seis miembros que resultan ser coplanares entre sí y también con dos anillos aromáticos, generándose un sistema plano de cuatro anillos fusionados.

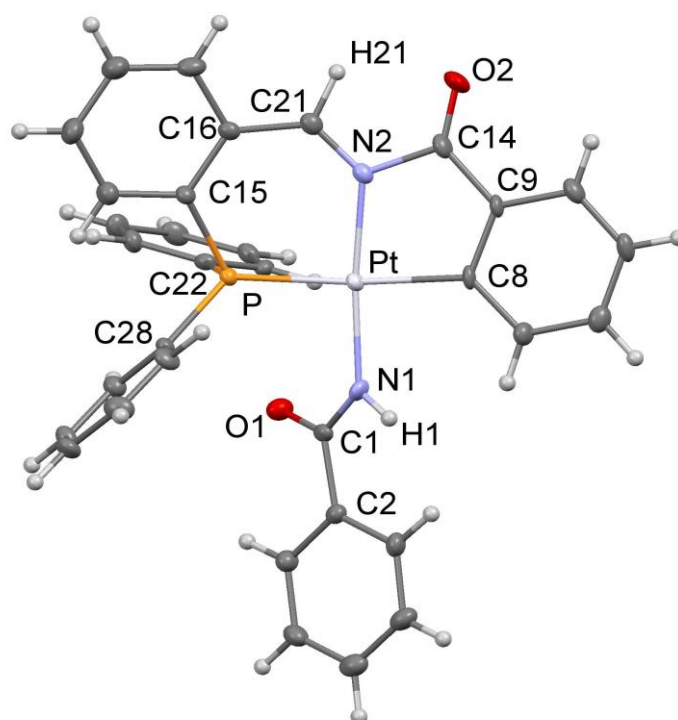


Figura 3.7. Estructura del complejo $[\text{Pt}(\text{NHCOPh})(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]$ (**14**)

Las distancias y ángulos de enlace más significativos se recogen en la tabla 3.1. Respecto a las distancias de enlace entre los tres átomos dadores del ligando *pincer* y el átomo de platino, se encuentran valores de 2.014(4) Å para el enlace Pt-N2, 2.2441(4) Å para el enlace Pt-C8, y 2.2842(12) Å para el enlace Pt-P, todos ellos dentro del rango esperado.^{31, 40} Asimismo, las distancias P-C y las C-C de los anillos aromáticos también presentan valores de distancias típicos.^{31, 39} Sin embargo, hay algunas distancias que merecen un comentario extra. En el ligando *pincer* la distancia N2-C14 presenta un valor consistente con un enlace sencillo (1.492(6) Å), mientras que la

distancia N2-C21 es consistente con un enlace doble (1.283(7) Å). En contraste con ello, la distancia de enlace N1-C1 en el ligando benzamidato sugiere un enlace con carácter intermedio entre simple y doble (1.330(7) Å). La distancia de enlace O1-C1 es algo más larga que la esperable para un enlace doble C=O (1.241(6) Å),⁴⁰ mientras que la distancia O2-C14 del sistema *pincer* presenta un valor típico de enlace doble C=O (1.204(6) Å). Estos datos son consistentes con una cierta deslocalización electrónica en el sistema N-C-O del ligando benzamidato,⁴¹ análoga a la observada en el complejo **2a**.

En cuanto a los ángulos de enlace, la estructura de **14** presenta un total de cuatro sistemas cíclicos fusionados, dos metalociclos y dos anillos fenílicos, estos últimos asociados cada uno a un metalociclo. En este contexto, es interesante remarcar que los ángulos de mordedura N2-Pt-C8 y N2-Pt-P presentan valores de 82.48° y 92.90°, respectivamente, lo que se corresponde con una geometría plano cuadrada distorsionada.

Tabla 3.1. Distancias y ángulos de enlace más significativos del complejo [Pt(NHCOPh)(κ³-*P,N,C*-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] (**14**)

Complejo 14			
Distancias de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
Pt-N1	1.999(5)	N1-Pt-N2	173.52(16)
Pt-N2	2.014(4)	N1-Pt-C8	91.29(19)
Pt-C8	2.2441(4)	N2-Pt-C8	82.48(19)
Pt-P	2.2842(12)	N1-Pt-P	93.41(13)
N1-C1	1.330(7)	N2-Pt-P	92.90(13)
N1-H1	0.79(7)	C8-Pt-P	174.71(14)
N2-C21	1.283(7)	C1-N1-Pt	128.0(4)
N2-C14	1.492(6)	C1-N1-H1	100(5)
O1-C1	1.241(6)	Pt-N1-H1	130(5)
O2-C14	1.204(6)	O1-C1-N1	123.3(4)
C1-C2	1.512(6)	C21-N2-C14	114.0(4)
C9-C14	1.459(7)	C21-N2-Pt	131.7(4)
C9-C8	1.404(7)	C14-N2-Pt	114.2(3)
C15-C16	1.420(7)	C9-C14-N2	111.3(4)
C16-C21	1.447(7)	C16-C15-P	121.3(4)
C21-H21	1.05(7)	C15-C16-C21	126.9(4)
C15-P	1.834(5)	N2-C21-C16	129.6(5)
C22-P	1.817(5)	C9-C8-Pt	113.1(3)

3.2.3 Propuesta del mecanismo de formación del complejo [Pt(NHCOPh)(κ^3 -P,N,C-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] (**14**)

La formación del complejo **14** a partir de **7c** es un proceso intramolecular en el que participan un ligando benzamidato y un ligando difenilfosfanobenzaldehído coordinados en disposición *cis* a un centro de platino. Parece razonable pensar que la primera etapa consiste en la condensación entre el ligando benzamidato coordinado y el grupo aldehído del fosfano. Esto daría lugar a la formación de un ligando imínico coordinado al centro de platino y liberación de un equivalente de agua. En una segunda etapa, se podría producir la descoordinación del segundo ligando fosfano y la ortometalación del sustituyente fenilo dando lugar al complejo **14**, cuya estabilidad podría resultar clave en la evolución cuantitativa e irreversible de la reacción.

Esta reacciones descritas deben tener lugar, cuando menos, en dos etapas, una inicial de condensación, y otra de metalación. Así, se ha propuesto la existencia de especies intermedias en las que la unión entre los ligandos se produciría antes que la metalación (figura 3.8). De acuerdo con esto, el proceso se inicia con el ataque nucleofílico del átomo de nitrógeno del benzamidato al carbono del aldehído (figura 3.8-i), con formación de un enlace C-N sencillo. Esto conduce a que el nitrógeno presente carácter amónico y el oxígeno del aldehído adquiriera carga negativa (figura 3.8-ii), favoreciendo la transferencia del hidrógeno amónico a ese átomo de oxígeno con formación de un doble enlace C=N (figura 3.8-iii). Así, se habría generado el ligando quelato que forma un metalociclo de seis miembros con el átomo central de platino. Una vez que se ha dado la unión entre los ligandos debe producirse la metalación del fenilo, para lo que se propone la descoordinación inicial del difenilfosfanobenzaldehído. A continuación se estima que se produce una interacción de un carbono en *orto* del fenilo del benzamidato con el centro de platino (figura 3.8-iv). De esta manera, la reacción conduce a la ortometalación y con ello a la formación del metalociclo de cinco miembros (figura 3.8-v), para terminar de constituir el nuevo ligando *pincer* PNC.

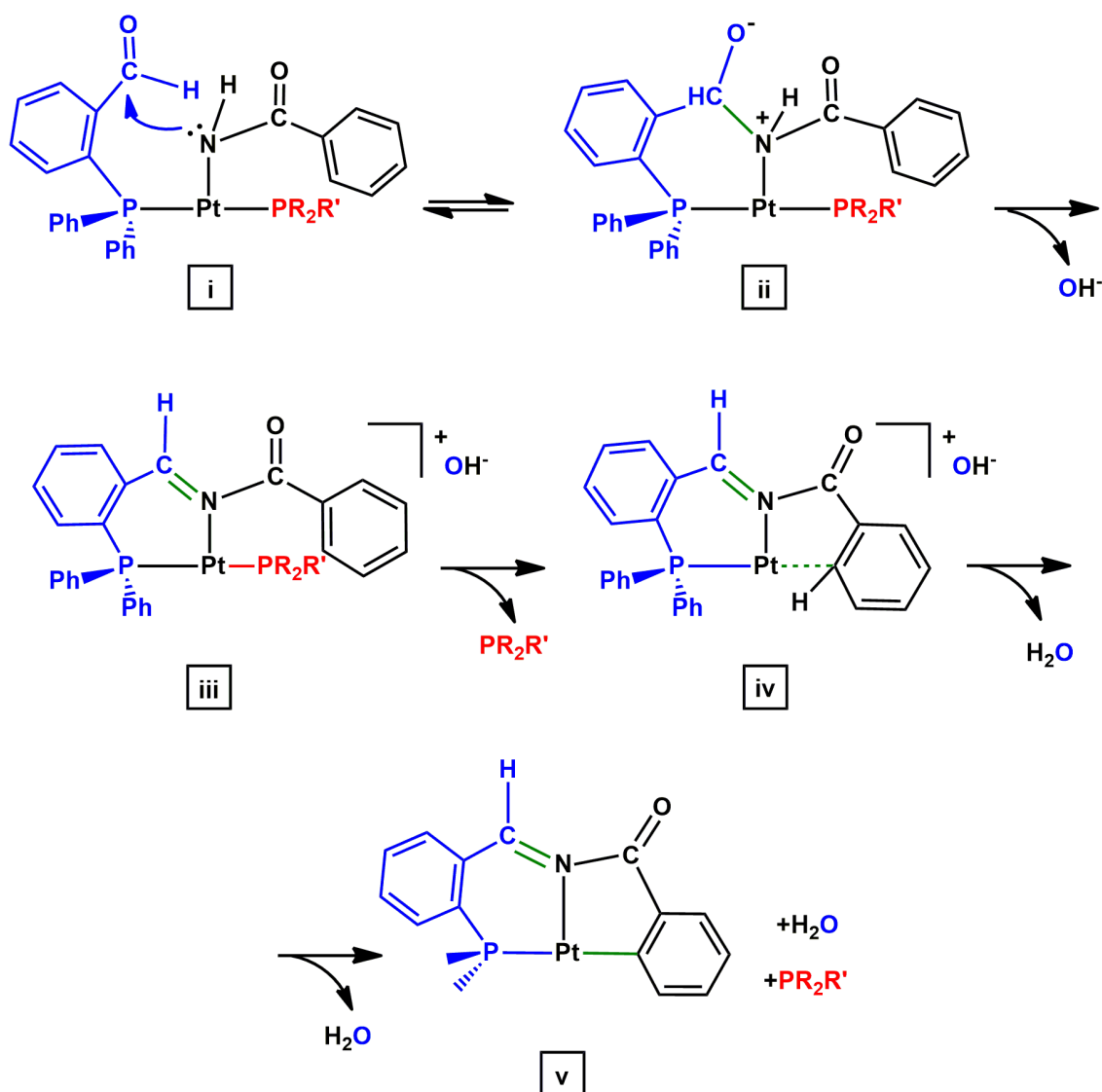


Figura 3.8. Propuesta de formación del ligando tridentado (PNC) tipo *pincer* en la reacción del complejo **7c** para dar lugar al complejo **14**, se omite un ligando benzamidato que no participa en el proceso.

Esta propuesta de mecanismo se apoya en diversos estudios previos. Entre ellos es conocida la facilidad de que se produzcan reacciones de condensación entre especies orgánicas que contienen grupos aldehídos, y amoníaco o aminas, para preparar moléculas que puedan actuar como ligandos didentados.⁴² En estos casos, al igual que en otros complejos recientes con ligandos hemilábiles de tipo *pincer* (PCN),⁴³ la reacción se produce sin la necesidad de que intervenga un centro metálico. Por otra parte, se han encontrado procesos de activación de enlaces C-H que dan lugar a ciclometalaciones de forma similar al mecanismo propuesto.^{24a, 37, 38}

3.2.4 Estudio cinético seguido por ^1H -RMN

Con el fin de recabar mayor información sobre el mecanismo de la transformación del complejo **7c** en el complejo **14**, se ha llevado a cabo un estudio cinético por RMN. Para ello se preparó una disolución muy diluida del complejo **7c** (16 mg en 3.5 mL de cloroformo- d_1) debido a la baja solubilidad de los dos complejos indicados. La disolución así preparada se reparte en cuatro tubos de RMN, y con cada uno de ellos se realiza una secuencia de espectros a una temperatura constante y diferente de los otros tres. Al utilizar disoluciones tan diluidas, hubo que registrar cada espectro de ^1H -RMN durante cinco minutos para conseguir una buena relación señal/ruido, y con diferentes intervalos de tiempo entre cada espectro según la temperatura utilizada, (tabla 3.2), realizando un total de cuarenta medidas por tubo. Con anterioridad al inicio de las medidas cinéticas se eligieron las señales que proporcionarían la información necesaria para este estudio, y teniendo en cuenta el mecanismo propuesto se seleccionó la señal a 8.68 ppm, como la atribuida a la especie quelato intermedia (figura 3.8-iii),³⁸ y la señal a 10.17 ppm que corresponde al complejo **14**. Las condiciones en las que se llevó a cabo los experimentos de ^1H NMR se recogen en la tabla 3.2 y el estudio de los datos obtenidos a partir de la integración de las señales seleccionadas se ha realizado mediante el tratamiento de Eyring (figura 3.9).

Tabla 3.2. Intervalos de tiempo entre cada medida.

	Tubo 1	Tubo 2	Tubo 3	Tubo 4
Temperatura (K)	298	308	318	333
Tiempo de intervalo (min)	15	7	4	2

Ecuación y tratamiento de Eyring

$$\ln \frac{k}{T} = -\frac{\Delta H}{R \cdot T} + \ln \frac{k_b}{h} + \frac{\Delta S}{R} \quad \text{Ec. Eyring}$$

↓

Para obtener ΔH e ΔS se realiza la representación grafica de: $\ln \frac{k}{T}$ frente a $\frac{1}{T}$
y de la ecuación de la recta se pueden obtener pendiente y ordenada en el origen

$$\text{pend.} = -\frac{\Delta H}{R}$$

$$-\text{pend.} \cdot R = \Delta H$$

$$\text{Ord. origen} = \ln \frac{k_b}{h} + \frac{\Delta S}{R}$$

$$\left(\text{Ord. origen} - \ln \frac{k_b}{h} \right) \cdot R = \Delta S$$

Figura 3.9. Ecuación y tratamiento de Eyring.

En primer lugar, a cada temperatura se ha calculado la constante cinética para cada especie (tabla 3.3). Los valores obtenidos de las constantes cinéticas denotan que se trata de un proceso lento que se ve favorecido con un incremento de la temperatura, lo que concuerda con los ensayos realizados para obtener el complejo **14**. Seguidamente se realiza la representación gráfica de $\ln(k/T)$ frente a $1/T$ con lo que se pueden determinar los valores de ΔH^\ddagger e ΔS^\ddagger (tabla 3.4) para la formación de los estados de transición previos a la especie intermedia (figura 3.8-iii) y al complejo **14**.

Tabla 3.3. Constantes cinéticas a diferentes temperaturas.

T (K)	Constante cinética (s ⁻¹) obtenida a partir de las señales estudiadas (ppm)	
	Señal a 8.68	Señal a 10.17
298	1.45·10 ⁻⁵	1.76·10 ⁻⁵
308	3.34·10 ⁻⁵	6.04·10 ⁻⁵
318	8.95·10 ⁻⁵	1.42·10 ⁻⁵
333	2.41·10 ⁻⁴	2.22·10 ⁻⁴

Tabla 3.4. Valores de entalpía y entropía para la formación de los estados de transición.

	8.68 ppm	10.17 ppm
ΔH^\ddagger (kJ /mol)	62.3	79.8
ΔS^\ddagger (J/mol K)	-128.1	-67.6

Los resultados muestran que alcanzar los dos estados de transición requiere un aporte energético, siendo mayor para el caso de la formación del estado de transición

previo a alcanzar el complejo **14**. Respecto a la entropía del proceso, en ambos casos alcanzar el estado de transición supone una variación negativa de entropía, lo que refleja una mayor ordenación y rigidez frente a la situación inicial. Así, el estado de transición previo a la formación del intermedio en el que dos ligandos se combinan entre si genera una fuerte disminución entrópica, mayor que la producida en el proceso de metalación final, lo que está de acuerdo con las estimaciones previstas. Con esto parece altamente probable que la reacción se produzca a través de un mecanismo igual o similar al propuesto (figura 3.8).

3.2.5 Estudio de orbitales moleculares del complejo **14**.

El complejo **14** constituye un interesante derivado de platino(II) estabilizado por un ligando *pincer* PNC. Con el objeto de conocer mejor sus propiedades químicas se ha estudiado su reactividad frente a especies de diferente naturaleza. Además, para facilitar la racionalización de los resultados obtenidos se ha realizado un estudio de orbitales moleculares, de cara a determinar la naturaleza de los orbitales frontera (HOMO y LUMO).

En primera instancia se ha optimizado la geometría del precursor Pt(PNC) **14**. La geometría obtenida (**14-DFT_g**) muestra un excelente acuerdo con la obtenida experimentalmente. Así, se ha procedido a revisar cuidadosamente su estructura electrónica. En la figura 3.10 se muestran los orbitales HOMO y LUMO correspondientes a **14-DFT_g**. Los cálculos muestran que el orbital HOMO está fundamentalmente centrado en el fragmento platino-benzamidato, con una participación en torno al 52% del ligando monodentado y una participación en torno al 25% del centro de platino. Por el contrario, el orbital LUMO está centrado principalmente en el ligando *pincer*, con una contribución de los átomos C(O)-N-CH-C del 54%, frente a únicamente un 5% de contribución del platino. Estos resultados sugieren por tanto que el ligando benzamidato y el centro de platino en **14** son los centros susceptibles a priori de experimentar un ataque electrófilo, mientras que el ligando *pincer*, y más concretamente el grupo imino, son los puntos del complejo más susceptibles de experimentar ataques nucleófilos.

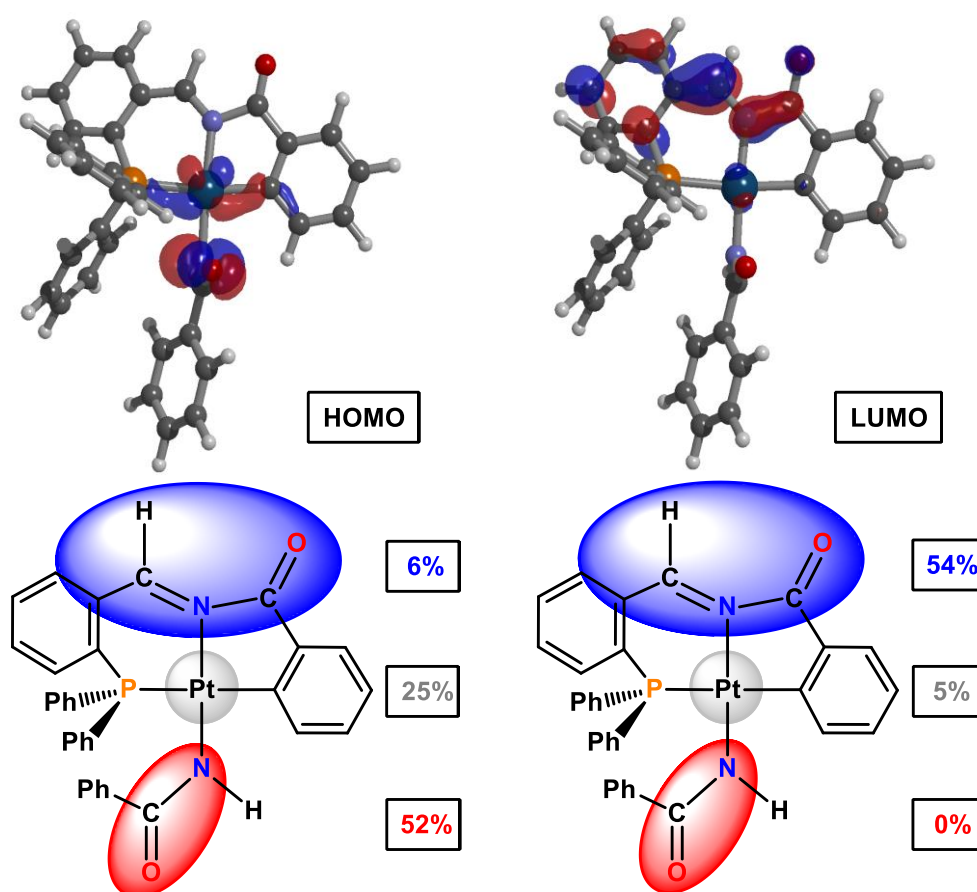


Figura 3.10. Representación del orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO) (izquierda) y del orbital molecular no ocupado de menor energía (LUMO) (derecha) del complejo **14**, incluyendo contribuciones por grupos de átomos (debajo).

3.3 Reactividad del complejo **14** frente a especies de carácter ácido.

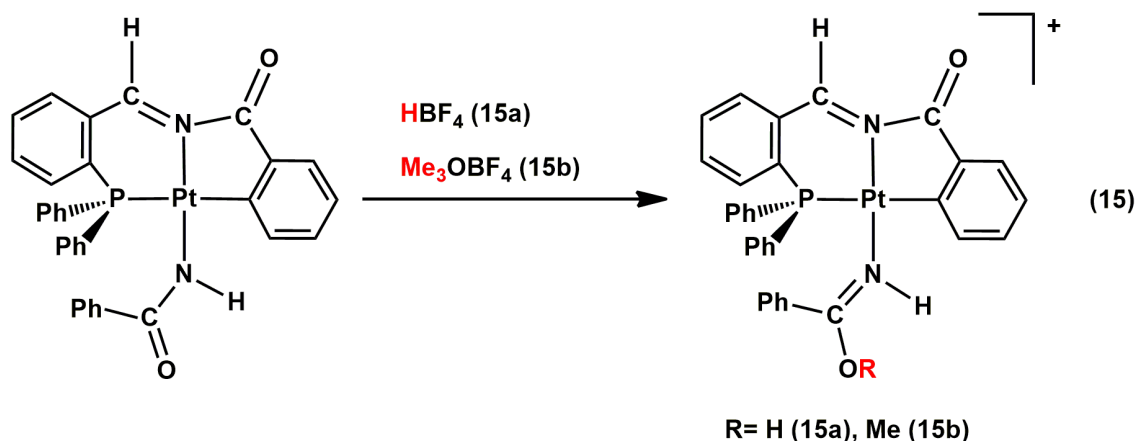
En vista de los resultados obtenidos en el estudio de orbitales moleculares se considera oportuno ensayar la reactividad de este complejo frente a ácidos de Brønsted y Lewis. Según el modelo de Gilbert N. Lewis, un ácido es una especie que tiene un orbital de valencia vacío y, por tanto, es capaz de aceptar electrones, de forma que reaccionará típicamente con los centros ricos en densidad electrónica. Este modelo incluye como ácido al protón, especie que a su vez define el carácter ácido en el modelo de Brønsted. Así, los ácidos de Brønsted son ácidos de Lewis, pero no necesariamente todos los ácidos de Lewis se pueden considerar ácidos de Brønsted.⁴⁴

A continuación se va a describir la reactividad del complejo **14** frente a ácidos diversos, que podemos clasificar como ácidos de Lewis (Me_3OBF_4) o ácidos de Brønsted/Lewis (HBF_4 , HCl , HBr). Además, se analizará el efecto que tiene la presencia

de aniones con capacidad coordinativa en las reacciones, comparando el resultado obtenido en la reacción con ácido tetrafluorobórico frente a las reacciones con ácido clorhídrico y bromhídrico.

3.3.1 Reacción del complejo **14** frente a HBF_4 y Me_3OBF_4 .

Se han llevado a cabo reacciones en cantidades equimoleculares (1:1) entre el complejo **14** y los ácidos HBF_4 y Me_3OBF_4 en diclorometano y atmosfera de argón (reacción 15). Debido a la baja solubilidad del complejo **14** se observa inicialmente una suspensión que, tras la adición de las respectivas especies ácidas, produce un rápido cambio de color de rojo a amarillo y su transformación en una disolución homogénea. Tras una hora de reacción sin observar más cambios se procede al tratamiento de las respectivas disoluciones obteniéndose, en ambos casos, sólidos amarillos que se corresponden con los complejos $[\text{Pt}(\text{NHC}(\text{OH})\text{Ph})(\kappa^3\text{-P,N,C-P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)][\text{BF}_4]$ (**15a**) y $[\text{Pt}(\text{z-NHC}(\text{OCH}_3)\text{Ph})(\kappa^3\text{-P,N,C-P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)][\text{BF}_4]$ (**15b**). Es interesante remarcar que estas reacciones generan benzoiminol y benzoiminoéter, las formas tautómeras desfavorecidas de la benzamida y la *N*-metilbenzamida respectivamente, que sin embargo resultan estabilizadas por coordinación al centro de platino.



3.3.2. Caracterización de los complejos $[\text{Pt}(\text{NHC}(\text{OH})\text{Ph})(\kappa^3\text{-P,N,C-P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCO}_2\text{C}_6\text{H}_4)][\text{BF}_4]$ (**15a**), y $[\text{Pt}(\text{z-NHC}(\text{OCH}_3)\text{Ph})(\kappa^3\text{-P,N,C-P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCO}_2\text{C}_6\text{H}_4)][\text{BF}_4]$ (**15b**).

Los complejos **15a**, y **15b** se han caracterizado mediante las técnicas de análisis habituales. Los espectros de IR muestran una gran similitud. En ambos casos se observan bandas en torno a 1730 y 1640 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones de tensión de los dobles enlaces C=O y C=N del ligando *pincer*, las dos absorciones propias del contraión BF_4^- alrededor de 1050 y 965 cm^{-1} , y las correspondientes a las vibraciones N-H sobre 3200 cm^{-1} (tabla 3.5).

Tabla 3.5. Absorciones más significativas de los complejos **15a** y **15b**.

	Absorción de vibración de tensión ν (cm^{-1})	
	Complejo 15a	Complejo 15b
Banda st. N-H y O-H	3286	3204
Banda st. C=N	1733	1727
Banda st. C=O	1638	1646
Banda st. C=N	1577	1573
Banda st. B-F	1053	1054
	963	971

Mediante espectroscopia de ^{31}P -RMN se confirma que los complejos **15a** y **15b** contienen un único tipo de núcleo de fósforo, el cual se encuentra unido directamente al átomo de platino, ya que se observa una única señal con satélites de platino. Tanto el desplazamiento químico, alrededor de 17 ppm, como la constante de acoplamiento $^1J_{\text{P-Pt}}$ sobre 2000 Hz, son similares al complejo de partida (tabla 3.6) lo que sugiere que las reacciones de dicho complejo con los dos ácidos no han causado modificaciones ni en el estado de oxidación del átomo de platino ni en el enlace Pt-C que se encuentra en disposición *trans* al enlace P-Pt. En los espectros de ^1H -RMN se observa cómo se mantiene la señal del protón unido al carbono imínico en torno a 9.9 ppm, un desplazamiento prácticamente idéntico al observado para **14** (tabla 3.6). A pesar de esta similitud en el desplazamiento químico la constante de acoplamiento platino-hidrógeno ha aumentado considerablemente, con valores $^3J_{\text{Pt-H}}$ de 98 (**15a**) y 100 Hz (**15b**), consecuencia del cambio sufrido en la posición *trans*. El ligando benzamidato del

complejo **14** se ha transformado en un ligando neutro que contiene un grupo alcohol (**15a**) o éter (**15b**), lo que provoca ese cambio en el acoplamiento entre el protón imínico y el átomo de platino. El reflejo de esos nuevos ligandos se aprecia a través de las señales a 3.3 (**15a**) y 3.5 ppm (**15b**) respectivamente, singletes anchos debidos al protón del NH. En el caso de **15b** se observa un singlete a 3.86 ppm, correspondiente al metilo unido al oxígeno en el grupo éter. Además, mediante ^{19}F -RMN se encuentra, para ambos complejos, una única señal a -150.8 ppm debida al tetrafluoroborato que actúa como contraión, y cuya su existencia ya se había observado mediante espectroscopia de infrarrojo.

Tabla 3.6. Señales de RMN más destacadas (P y $\text{H}_{\text{imínico}}$) de los complejos **14**, **15a**, y **15b** en CD_2Cl_2 a 298 K.

Complejo	^{31}P -RMN		^1H -RMN	
	δ (ppm)	$^1J_{\text{Pt-P}}$ (Hz)	δ (ppm)	$^3J_{\text{Pt-H}}$ (Hz)
14	17.3	2040	9.95	78
15a	16.7	1948	9.88	98
15b	15.6	1979	9.91	100

Mediante espectrometría de masas con ionización láser asistida por matriz (MALDI+) se han obtenido evidencias adicionales de la formulación de los complejos **15**. Así, se han encontrado los picos moleculares de ambos complejos con relaciones masa/carga de 708.1 y 722.2, respectivamente. Las señales presentan patrones consistentes con la fórmula $[\text{Pt}(\text{NHC}(\text{OH})\text{Ph})(\text{P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]^+$ para **15a**, y la fórmula $[\text{Pt}(\text{NHC}(\text{OCH}_3)\text{Ph})(\text{P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]^+$ para **15b**.

Se ha podido confirmar la caracterización de los complejos **15a** y **15b** mediante las técnicas anteriores con el estudio por difracción de rayos X, al haberse obtenido monocristales adecuados para dicha técnica. Las estructuras de ambos se muestran en la figura 3.11, donde se puede apreciar que se trata de complejos mononucleares de platino(II) cuya esfera de coordinación está formada por un ligando *pincer* (PNC) similar en ambos casos y un ligando de tipo benzoiminol y benzoiminoéter, respectivamente.

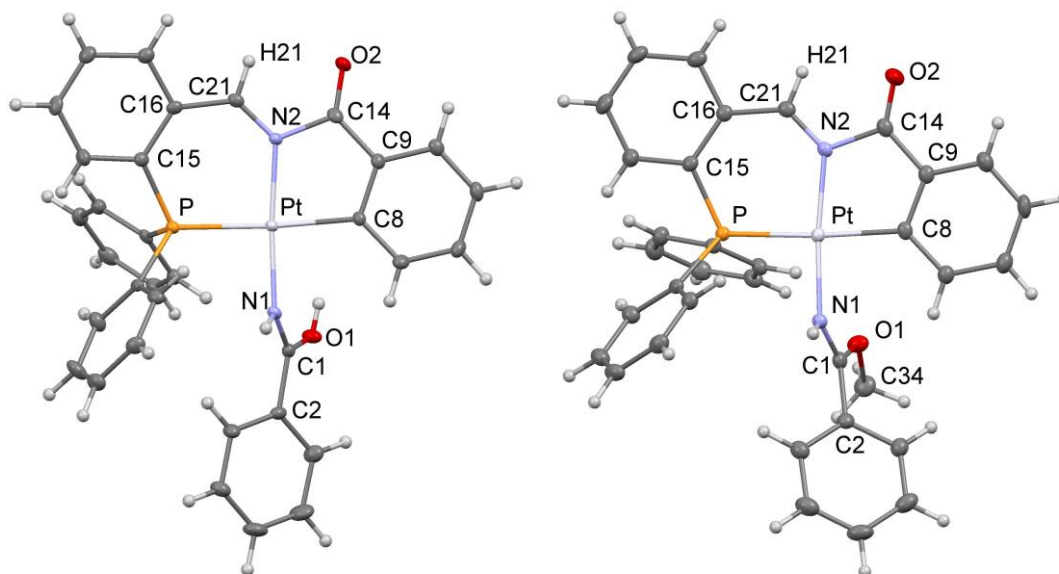


Figura 3.11. Estructura molecular de los complejos $[\text{Pt}(\text{NHC}(\text{OH})\text{Ph})(\kappa^3\text{-P,N,C-P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)][\text{BF}_4]$ (**15a**) (izquierda) y $[\text{Pt}(\text{NHC}(\text{OCH}_3)\text{Ph})(\kappa^3\text{-P,N,C-P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)][\text{BF}_4]$ (**15b**) (derecha).

Las distancias y ángulos de enlace se muestran en las tablas 3.7 y 3.8. Todas las distancias en torno al centro de platino presentan valores dentro de los rangos habituales para los enlaces Pt-P (en torno a 2.30 Å), Pt-N (en el rango 2.011-2.015 Å) y Pt-C (alrededor de 2.036 Å) y a su vez, similares a las ya observadas para este ligando PNC en compuestos anteriores. Los complejos se diferencian en el átomo o grupo unido al oxígeno del ligando que ocupa la cuarta posición de coordinación, un benzoiminol (**15a**) o un benzoiminoéter (**15b**), aunque ambos presentan un valor similar de la distancia de enlace Pt-N, en torno a 2.01 Å. Cabe destacar que el ataque electrofílico del fragmento ácido conlleva también un cambio en la deslocalización electrónica del ligando auxiliar respecto del complejo **14**. En este, las distancias N1-C1 y O1-C1 encontradas son de 1.330(7) y 1.241(6) Å, mientras que en los complejos **15a** y **15b** presentan valores en torno a 1.28 y 1.33 Å, respectivamente.

En cuanto a los ángulos, la presencia de cuatro sistemas cíclicos fusionados, dos metalociclos y un anillo fenílico asociado a cada uno de los metalociclos, provoca una situación de gran planaridad. Además, los ángulos de enlace alrededor del platino corresponden a un entorno plano cuadrado distorsionado, siendo los ángulos N2-Pt-C8 y N2-Pt-P de 82° y 93° respectivamente.

Tabla 3.7. Distancias de enlace más significativas de los complejos [Pt(NHC(OH)Ph)(κ^3 -P,N,C-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] [BF₄] (**15a**) y [Pt(NHC(OCH₃)Ph)(κ^3 -P,N,C-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] [BF₄] (**15b**).

Enlace	Distancias de enlace (Å)	
	Complejo 15a	Complejo 15b
Pt-N1	2.011(2)	2.0165(17)
Pt-N2	2.015(2)	2.0049(16)
Pt-C8	2.035(3)	2.038(2)
Pt-P	2.3012(8)	2.2964(5)
N1-C1	1.283(4)	1.283(3)
N2-C21	1.292(4)	1.295(3)
N2-C14	1.489(4)	1.498(3)
O1-C1	1.332(4)	1.328(2)
O2-C14	1.204(6)	1.201(3)
O1-R	0.77(4)	1.454(3)
C1-C2	1.477(4)	1.482(3)
C21-H21	0.9500	0.93(3)
C15-P	1.818(3)	1.8170(19)

R= H(10) (**15a**), C34 (**15b**)

Tabla 3.8. Ángulos de enlace más significativos de los complejos [Pt(NHC(OH)Ph)(κ^3 -P,N,C-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] [BF₄] (**15a**) y [Pt(NHC(OCH₃)Ph)(κ^3 -P,N,C-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] [BF₄] (**15b**).

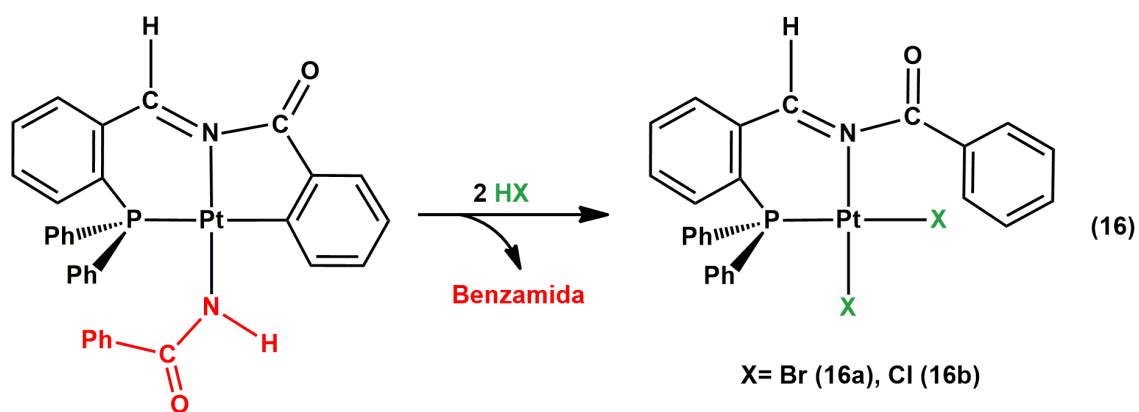
Ángulos	Ángulos de enlace (°)	
	Complejo 15a	Complejo 15b
N1-Pt-N2	174.21(10)	171.73(7)
N1-Pt-C8	93.02(11)	91.07(7)
N2-Pt-C8	82.61(11)	82.71(7)
N1-Pt-P	91.23(8)	93.93(5)
N2-Pt-P	93.46(8)	92.99(5)
C8-Pt-P	173.36(9)	170.74(6)
C1-N1-Pt	130.7(2)	128.89(15)
O1-C1-N1	122.4(3)	117.08(18)
C21-N2-C14	115.1(2)	113.87(16)
C21-N2-Pt	131.0(2)	132.03(14)
C14-N2-Pt	113.85(19)	114.07(12)
C9-C14-N2	111.7(2)	111.79(17)
C16-C15-P	121.0(2)	120.98(15)
C15-C16-C21	128.6(3)	127.96(18)
N2-C21-C16	129.9(3)	129.89(19)
C9-C8-Pt	112.9(2)	113.49(14)

3.3.3. Reacción del complejo 14 frente a HCl y HBr

Una vez realizada la reacción con ácido tetrafluorobórico se ha decidido estudiar si la utilización de un ácido de Brønsted que contiene un anión coordinante da lugar a una reacción similar, o si la presencia de dichos aniones podría dar lugar a procesos adicionales. Para ello se ha utilizado alternativamente ácido clorhídrico y ácido bromhídrico. En principio las reacciones del complejo **14** con dichos ácidos deberían dar lugar a productos análogos independientemente del ácido utilizado, a expensas de que el diferente tamaño del halogenuro pudiera tener alguna influencia adicional.

La adición de disoluciones de los ácidos clorhídrico o bromhídrico sobre las respectivas suspensiones del complejo **14** en diclorometano a reflujo, para mejorar la solubilidad del complejo de partida, y en relación 1:1, da lugar a la precipitación de sólidos amarillos en el medio de reacción. Sorprendentemente no parece consumirse por completo el sólido rojo correspondiente al producto de partida. La realización de un control por ^{31}P -RMN sobre una muestra de la reacción con ácido clorhídrico muestra dos singletes con satélites de platino, uno de ellos correspondiente al complejo de partida (señal a 17.3 ppm con constante de acoplamiento $^1J_{\text{Pt-P}}$ de 2040 Hz), y el segundo, una señal que aparece a 0.0 ppm con una constante de acoplamiento $^1J_{\text{Pt-P}}$ de 3662 Hz. El diferente desplazamiento y constante observados para este segundo compuesto sugiere que se haya producido un cambio relevante en la naturaleza del sustituyente en posición *trans* al enlace Pt-P, con respecto al del precursor.

En vista de que un porcentaje del producto de partida no ha reaccionado, se añade un segundo equivalente del correspondiente ácido a las respectivas reacciones y, tras calentar las suspensiones a reflujo, se consigue la conversión completa (reacción 16), pudiéndose obtener sendos sólidos amarillos que se corresponden con los complejos *cis*-[PtBr₂(κ²-*P,N*-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₅)] (**16a**), y *cis*-[PtCl₂(κ²-*P,N*-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₅)] (**16b**).



La formación de **16a** y **16b** en las reacciones descritas es el resultado de una serie de procesos concatenados. En vista del producto observado para la reacción de protonación con ácido tetrafluorobórico, es razonable proponer que el primer proceso en la protonación con ácido clorhídrico o bromhídrico consista en la protonación sobre el átomo de oxígeno del ligando benzamidato. Posteriormente deberían ocurrir la sustitución del benzamidato protonado por un ligando halogenuro, seguido de una segunda protonación sobre el anillo ortometalado y coordinación de un segundo halogenuro. Esta hipótesis sugiere por tanto que la sustitución del benzamidato protonado por un halogenuro en **15a** debería ocurrir fácilmente, lo que debería generar un monohalogenuro de platino(II) estabilizado por el ligando *pincer* PNC, de estructura similar al precursor **14**. Además, la protonación del intermedio monohalogenuro de platino propuesto debería dar lugar cuantitativamente a la formación del dihalogenuro **16**. Estas reacciones llevadas a cabo de manera independiente serán descritas en un epígrafe posterior de este trabajo.

El hecho de que no se haya podido aislar el intermedio monohalogenuro en la reacción con un equivalente de ácido se podría explicar por una mayor reactividad de la especie recién formada frente al ácido, en relación con la del complejo de partida. Así, una vez que se ha generado el complejo *pincer* con el halogenuro, éste reacciona rápidamente por protonación del enlace Pt-C, generando una vacante de coordinación que permite la entrada de un segundo ligando halogenuro, con la consiguiente estabilización del conjunto. En términos generales es interesante remarcar la transformación del ligando en el sistema, que actúa inicialmente como ligando tridentado *pincer* para convertirse en bidentado quelato.

3.3.4. Caracterización de los complejos *cis*-[PtBr₂(κ²-*P,N*-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₅)] (**16a**), y *cis*-[PtCl₂(κ²-*P,N*-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₅)] (**16b**).

Los complejos **16a** y **16b** se han caracterizado mediante las técnicas habituales de análisis. Los espectros de IR de estos complejos muestran las absorciones propias de la vibración C_{sp²}-H pertenecientes a los grupos fenilo a 2996 y 3068 cm⁻¹ y a la vibración del anillo a 1434 cm⁻¹. Más importantes son las bandas de vibración del enlace C=N, a 1737 cm⁻¹, y del enlace C=O, a 1593 cm⁻¹, consistentes con la presencia de grupos imino y cetona en ambos compuestos. Además, el espectro del complejo **16b** muestra dos bandas adicionales a 353 y 346 cm⁻¹, propias de vibraciones de tensión Pt-Cl_{terminal}, lo que sugiere la formación de dos enlaces diferentes de este tipo (un derivado dicloruro de platino) en el complejo resultante.

Los espectros de ¹H-RMN de **16a** y **16b** son muy similares y muestran la presencia de protones aromáticos y del protón imínico, presente también en los complejos anteriores, cuya señal a 8.80 ppm se encuentra menos desapantallada que en el complejo de partida (tabla 3.9). Este cambio es consecuencia de la diferente influencia *trans* de los nuevos ligandos (cloruro o bromuro) respecto al ligando benzamidato del complejo **14**. Además, la constante de acoplamiento platino-hidrógeno (³J_{Pt-H}), con valores en el rango de 105 a 108 Hz, ha aumentado considerablemente con respecto al complejo de partida (tabla 3.9). Los espectros de ³¹P-RMN sufren un cambio aún más notable respecto al complejo **14**, también a causa de la diferente influencia *trans* del cloruro y el bromuro respecto del átomo de carbono. Así, el desplazamiento de la señal del fósforo varía notablemente, de 17.3 ppm a 2.6 y 0.0 ppm (tabla 3.9), respectivamente, para los complejos **16a** y **16b**. De forma paralela, se observa que la constante de acoplamiento ¹J_{Pt-P} aumenta hasta valores alrededor de 3600 Hz, lo que supone duplicar el valor de la constante observada para **14**. Estos cambios tan marcados deben ser sin duda provocados por la presencia de los ligandos halogenuro y su diferente efecto *trans* en comparación con el del carbono del anillo aromático ortometalado.

Tabla 3.9. Señales de RMN más destacadas (P y H_{imínico}) de los complejos **14**, **16a**, y **16b** en CD₂Cl₂ a 298 K.

Complejo	³¹ P-RMN		¹ H-RMN	
	δ (ppm)	¹ J _{Pt-P} (Hz)	δ (ppm)	³ J _{Pt-H} (Hz)
14	17.3	2040	9.95	78
16a	2.6	3582	8.80	105
16b	0.0	3662	8.81	108

La espectrometría de masas por ionización por láser asistida por matriz (MALDI+) muestra que los complejos neutros **16** sufren fragmentaciones en el proceso de ionización, dando lugar a señales con relación masa/carga 667.2 y 623.3, y con patrones consistentes con las formulas [PtBr(P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₅)]⁺ (**16a**) y [PtCl(P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₅)]⁺ (**16b**), respectivamente. Ambas señales se corresponden con la pérdida de uno de los átomos de bromo y cloro, que son átomos con cierta facilidad para desprenderse en los experimentos de espectrometría de masas por la técnica MALDI. Adicionalmente, se ha encontrado una señal con relación masa/carga 587.3 que se corresponde con la fórmula [Pt(P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)]⁺. Ello ilustra de nuevo la marcada estabilidad del fragmento *pincer* Pt(PNC).

Además, se ha podido confirmar la caracterización de los complejos **16a** y **16b** mediante estudios por difracción de rayos X, al haber obtenido monocristales adecuados para dicha técnica. Las estructuras de ambos compuestos se muestran en la figura 3.12, donde se puede apreciar que se trata de complejos mononucleares plano cuadrados de platino(II), cuya esfera de coordinación está formada por un ligando bidentado de tipo PN común en ambos casos y dos ligandos halogenuro en disposición mutuamente *cis*.

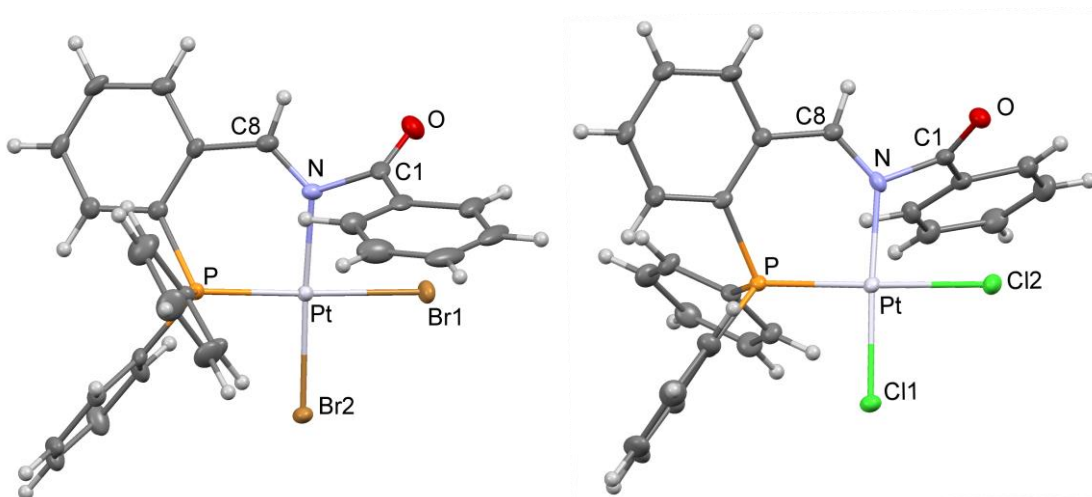


Figura 3.12. Estructura molecular de los complejos *cis*-[PtBr₂(κ²-*P,N*-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₅)] (**16a**) (izquierda) y *cis*-[PtCl₂(κ²-*P,N*-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₅)] (**16b**) (derecha).

Las distancias de enlace más destacadas se recogen en la tabla 3.10. Entre ellas cabe destacar dos aspectos. El primero de ellos es que, para cada compuesto, las distancias Pt-X son significativamente diferentes entre sí, siendo mayor la distancia al halogenuro que se dispone *trans* al átomo de fósforo. Ello es consecuencia de la mayor influencia *trans* de éste átomo en relación a la del átomo de nitrógeno del ligando de tipo imino. Además, los dobles enlaces N=C8 y O=C1 presentan distancias en torno 1.28 Å y 1.21 Å respectivamente, y el enlace sencillo N-C1, de 1.48 Å, lo que indica que no existe prácticamente deslocalización electrónica a lo largo del sistema C8-N-C1-O. Por otra parte, los ángulos de enlace (tabla 3.10) muestran que la geometría plano cuadrada está ligeramente distorsionada, con ángulos ligeramente diferentes a 90° y 180°. Además, el metalociclo de seis miembros no es regular, ya que el centro de platino impone una cierta distorsión a su geometría hexagonal.

Tabla 3.10. Distancias y ángulos de enlace más significativos de los complejos *cis*-[PtBr₂(κ²-P,N-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₅)] (**16a**) y *cis*-[PtCl₂(κ²-P,N-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₅)] (**16b**).

Distancias de enlace (Å)			Ángulos de enlace (°)		
Enlace	Complejo 16a	Complejo 16b	Ángulo	Complejo 16a	Complejo 16b
Pt-N	2.042(3)	2.021(4)	N-Pt-P	88.69(11)	90.74(12)
Pt-P	2.2064(11)	2.2075(12)	N-Pt-X1	175.94(10)	175.74(13)
Pt-X1	2.4107(4)	2.2955(12)	P-Pt-X1	92.99(3)	91.60(4)
Pt-X2	2.4813(5)	2.3649(12)	N-Pt-X2	90.51(10)	88.92(12)
N-C8	1.279(5)	1.296(7)	P-Pt-X2	176.57(3)	175.92(5)
N-C1	1.476(5)	1.481(6)	X1-Pt-X2	88.026(15)	89.00(4)
O-C1	1.211(5)	1.209(6)	C10-P-Pt	109.10(14)	110.19(16)
			N-C8-C9	127.4(4)	127.9(5)
			C9-C10-P	120.8(3)	120.9(4)
			C8-N-Pt	131.2(3)	131.0(4)

X= Br (**16a**), Cl (**16b**).

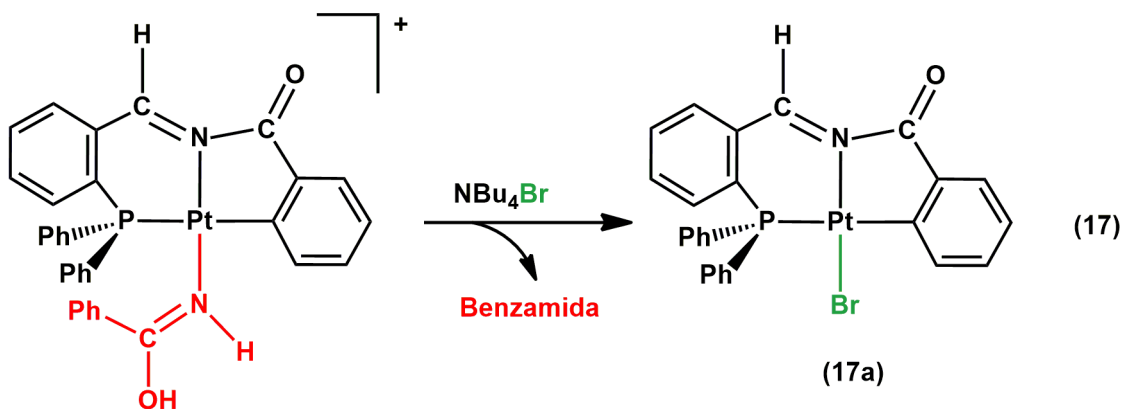
3.4. Regeneración del sistema *pincer*, síntesis de complejos [PtX(κ³-P,N,C-PP(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] (**17**).

En vista de la reactividad que ha mostrado el complejo **14** frente a ácidos con aniones coordinantes, que conlleva la transformación del ligando *pincer* (PNC) en quelato (PN) presuntamente a través de un intermedio monohalogenuro de platino(II) estabilizado por el ligando *pincer*, nos hemos planteado preparar dicha especie para además comprobar que su enlace Pt-C es rico en densidad electrónica. Considerando los procesos ya estudiados, se pueden proponer dos vías posibles para la obtención de dicho complejo. La primera y más sencilla consiste en la sustitución del ligando monodentado N-dador en **15a** por un halogenuro. La segunda supone la reconversión del sistema quelato a *pincer*, para lo que se requeriría un abstractor de halogenuro y, eventualmente, la presencia de una base.

3.4.1. Síntesis del complejo **17a** por reacción de desplazamiento a partir del complejo **15a**.

La adición de bromuro de tetrabutilamonio a una disolución del complejo **15a** en diclorometano permite el desplazamiento cuantitativo del ligando benzoiminol, pudiéndose obtener un sólido naranja que corresponde al complejo [PtBr(κ³-P,N,C-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] (**17a**) (reacción 17). En este caso, la reacción se lleva a cabo

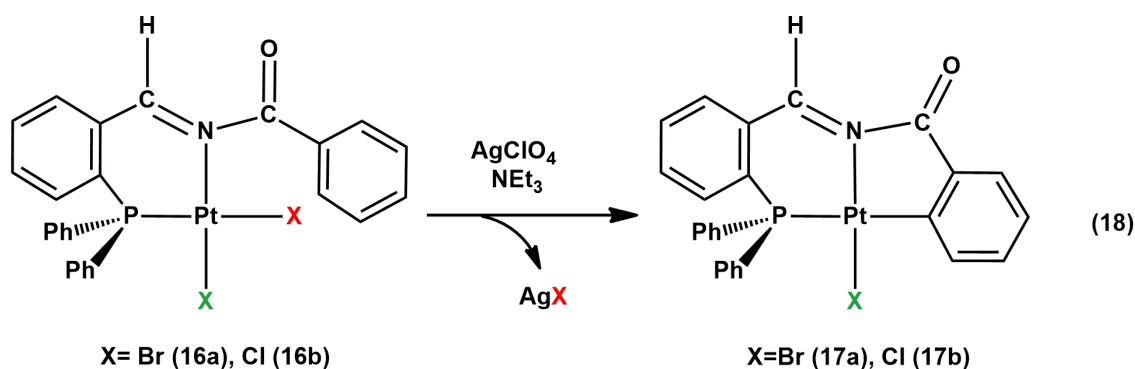
únicamente con la sal de bromuro. Es interesante remarcar que la reacción descrita indica que el complejo **15a** constituye un sintón potencialmente útil para la preparación de nuevos complejos con el fragmento Pt(PNC), en reacciones que suponen la liberación de un equivalente de benzoiminol/benzamida.



3.4.2. Formación del ligando *pincer* PNC a partir de los complejos de tipo quelato.

Para conseguir la reversibilidad entre los sistemas quelato y *pincer* es razonable pensar que, partiendo de los complejos quelato **16**, en presencia de un agente abstractor de halógeno y de una base se podría conseguir la ortometalación del anillo aromático y, por tanto, la regeneración del sistema *pincer*.

Con este propósito, sobre una suspensión del complejo **16a** en diclorometano se añade un equivalente de perclorato de plata como abstractor del halógeno y un equivalente de trietilamina para activar el enlace C-H. La reacción parece producirse instantáneamente con la adición de la base, ya que se observa un rápido cambio de coloración. Una vez que no se observa ningún cambio más, se da por finalizada la reacción (reacción 18) y se procede a aislar un sólido naranja (**17a**), buen rendimiento (80%). La reacción en condiciones similares utilizando el derivado clorado **16b** da lugar a un resultado análogo, y se obtiene un sólido naranja (**17b**), aunque con un rendimiento ligeramente inferior (70%).



3.4.3. Caracterización de los complejos $[\text{PtBr}(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]$ (17a), y $[\text{PtCl}(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]$ (17b).

Ambos complejos (**17a** y **17b**) se han caracterizado mediante las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales. El espectro de IR del derivado **17b** muestra una única banda a 336 cm^{-1} correspondiente a la vibración de tensión Pt-Cl, lo que indica la pérdida de uno de los dos ligandos cloruro y parece confirmar la reacción prevista. Es interesante remarcar que mientras la banda correspondiente al enlace C=N se observa en torno a 1735 cm^{-1} , número de onda similar al del complejo de partida, la correspondiente al enlace C=O (1577 cm^{-1}) desciende en relación al producto de partida (1593 cm^{-1}) (tabla 3.11). Esta variación es fruto del cambio que se ha producido en el entorno del enlace C=O, lo que podría estar relacionado con la mayor deslocalización de dicho enlace con el resto del sistema *pincer*. Esto es debido a que la absorción encontrada para los complejos **17** coincide con la de los complejos **15**, que también se encuentran ciclometalados.

Tabla 3.11. Absorciones de vibración más significativas de los complejos **17a** y **17b**.

	Absorción de vibración de tensión ν (cm^{-1})	
	Complejo 17a	Complejo 17b
Banda st. C-H	3047	3068
Banda st. C=N	1734	1730
Banda st. C=O	1577	1577
Banda st. Pt-X	-	336

X= Br (**17a**), Cl (**17b**).

En los espectros de ^{31}P -NMR de **17a** y **17b** se encuentra una única señal en ambos casos, a 15.7 y 16.2 ppm, respectivamente. Ambas señales presentan satélites de platino con constantes de acoplamiento $^1J_{\text{Pt-P}}$ en torno a 2000 Hz. Estos valores de

desplazamiento y constante son similares a los encontrados en los complejos *pincer* (**15**) ya descritos (tabla 3.12). Este dato, que está fuertemente influido por el ligando en *trans* al átomo de fósforo, apoya fuertemente que se haya producido la metalación del grupo fenilo y por tanto la recuperación del ligando *pincer*.

En los espectros de ^1H -RMN se puede observar el singlete característico del protón imínico, que aparece a 10.14 ppm (**17a**) y 10.20 ppm (**17b**), con constantes de acoplamiento $^3J_{\text{Pt-H}}$ alrededor de 115 Hz. Ambos valores de desplazamiento y constante son los más altos de entre todos los complejos obtenidos, lo que refleja la mayor densidad electrónica que posee el átomo de platino por efecto de los ligandos halogenuro. Además, ha sido posible asignar con fiabilidad las señales de los protones aromáticos, haciendo uso de experimentos bidimensionales. De estas señales cabe destacar las correspondientes al protón en posición *orto* al carbono metalado, que presentan desplazamientos a más bajo campo en relación al resto de protones aromáticos, 8.56 ppm para **17a** y 8.36 ppm para **17b**. Además, al igual que el protón imínico, aquellas presentan un interesante acoplamiento con valores $^3J_{\text{H-Pt}}$ de 40 (**17a**) y 38 Hz (**17b**), menores a los de dicho protón imínico.

Tabla 3.12. Señales de RMN más destacadas (P, y $\text{H}_{\text{imínico}}$) de los complejos **15a**, **15b**, **16a**, **16b**, **17a**, y **17b** en CD_2Cl_2 a 298K.

Complejo	^{31}P -RMN		^1H -RMN	
	δ (ppm)	$^1J_{\text{Pt-P}}$ (Hz)	δ (ppm)	$^3J_{\text{Pt-H}}$ (Hz)
15a	16.7	1948	9.88	98
15b	15.4	1979	9.89	100
16a	2.6	3582	8.80	105
16b	0.0	3662	8.81	108
17a	15.7	2000	10.14	116
17b	16.2	2015	10.20	114

La espectrometría de masas mediante la técnica MALDI, al igual que se ha observado para los complejos **16a** y **16b**, produce la fragmentación de los complejos **17a** y **17b**. Así se obtiene en ambos casos un pico de relación masa/carga 587.3, que corresponde al fragmento *pincer* sin el ligando halogenuro, de fórmula $[\text{Pt}(\text{P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]^+$.

Finalmente se han conseguido obtener monocristales de ambos complejos (**17a** y **17b**) aptos para su estudio por difracción de rayos X, lo que ha permitido confirmar las estructuras propuestas. Dichas estructuras se muestran en la figura 3.13, donde podemos observar que se trata de complejos mononucleares de platino(II) cuya esfera de coordinación está conformada por un ligando *pincer* (PNC) y un ligando halogenuro. Si descontamos los dos grupos fenilo unidos al átomo de fósforo, los complejos **17** son planos y contienen cuatro anillos condensados, dos metalociclos y dos fenilos. Las distancias y ángulos de enlace más destacados se encuentran recopilados en la tabla 3.13. Todas las distancias en torno al centro de platino son las habituales para los enlaces Pt-P (en torno a 2.27 Å), Pt-N (alrededor de 2.00 Å), y Pt-C (en el rango 2.038-2.043 Å), y a su vez éstas son similares a las ya observadas para este ligando PNC en derivados anteriores. Los complejos se diferencian entre sí en el halogenuro que ocupa la cuarta posición de coordinación, un bromuro, con una distancia Pt-Br de 2.4213(5) Å, (**17a**) o un cloruro, con una distancia Pt-Cl de 2.2916(8) Å (**17b**). Destaca, al igual que en los otros complejos *pincer* descritos, los ángulos que implican al platino como átomo central, y es que los ángulos N-Pt-C1 (82°) y N-Pt-P (93°) son ligeramente diferentes a los esperados para la geometría plano cuadrada.

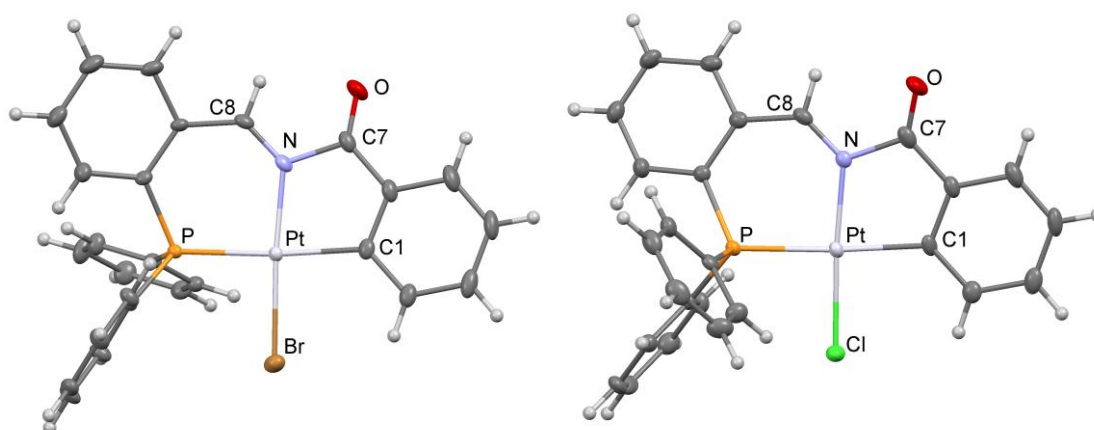


Figura 3.13. Estructura molecular de los complejos [PtBr(κ^3 -P,N,C-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] (**17a**) (izquierda) y [PtCl(κ^3 -P,N,C-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] (**17b**) (derecha).

Tabla 3.13. Distancias y ángulos de enlace seleccionados de los complejos [PtBr(κ^3 -*P,N,C*-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] (**17a**) y [PtCl(κ^3 -*P,N,C*-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] (**17b**).

Distancias de enlace (Å)			Ángulos de enlace (°)		
Enlace	Complejo 17a	Complejo 17b	ángulo	Complejo 17a	Complejo 17b
Pt-N	2.012(4)	1.999(3)	N-Pt-P	93.14(11)	93.07(8)
Pt-P	2.2772(10)	2.2745(9)	N-Pt-C1	82.19(17)	82.73(13)
Pt-C1	2.038(4)	2.043(3)	P-Pt-C1	175.04(13)	173.13(9)
Pt-X	2.4213(5)	2.2916(8)	N-Pt-X	174.66(11)	175.83(8)
N-C8	1.271(6)	1.293(5)	P-Pt-X	90.54(3)	91.09(3)
N-C7	1.500(5)	1.491(4)	C1-Pt-X	94.01(13)	93.15(10)
O-C7	1.197(6)	1.195(4)	C10-P-Pt	111.33(14)	111.40(11)
			C7-N-Pt	113.4(3)	114.4(2)
			C8-N-Pt	131.3(3)	130.9(2)

X= Br (**17a**), Cl (**17b**).

3.4.4. Estudio de orbitales moleculares del complejo 17a.

El estudio de los orbitales moleculares frontera (HOMO y LUMO) del complejo **14** ha permitido obtener una información valiosa sobre su comportamiento químico. Siguiendo el mismo planteamiento hemos realizado un estudio análogo del derivado **17a** (se omite para **17b** por la similitud entre ambos complejos). La optimización de la estructura del complejo **17a** ha permitido obtener la geometría del mínimo (**17a-DFT_g**), que presenta un excelente grado de acuerdo con la estructura obtenida experimentalmente por difracción de rayos X. A continuación se ha estudiado la estructura electrónica de ambos complejos, poniendo especial atención en la determinación de la composición de sus orbitales frontera. Los cálculos realizados muestran una situación similar a la encontrada para **14**. Así, el orbital HOMO está fundamentalmente centrado en el fragmento platino-benzamidato, con una participación en torno al 50% del ligando y en torno al 32% del centro de platino, mientras que el orbital LUMO está centrado principalmente en el ligando *pincer*, con una contribución de los átomos C(O)-N-CH-C del 54%, frente a únicamente un 5% del platino. Estos resultados sugieren que el ligando benzamidato y el centro de platino en **17a** son los centros susceptibles de experimentar un ataque electrófilo, mientras que el ligando *pincer*, y más concretamente el grupo imino, son los puntos del complejo más susceptibles de experimentar ataques nucleófilos.

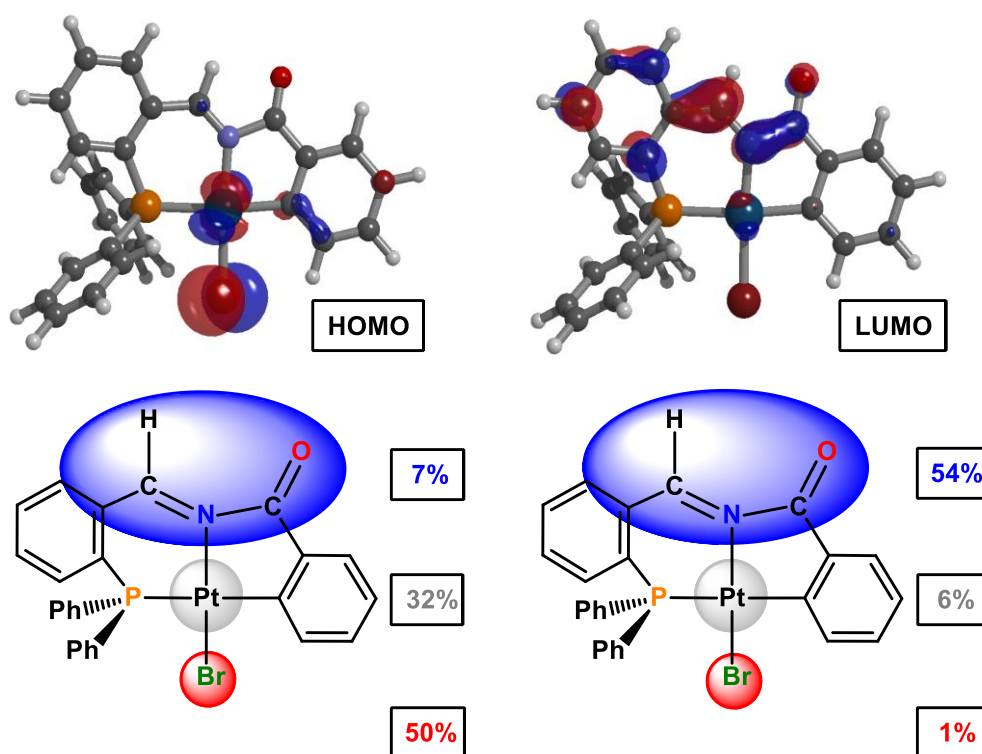


Figura 3.14. Representación del orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO) (izquierda) y del orbital molecular no ocupado de menor energía (LUMO) (derecha) del complejo **17a**, incluyendo contribuciones por grupos de átomos (debajo).

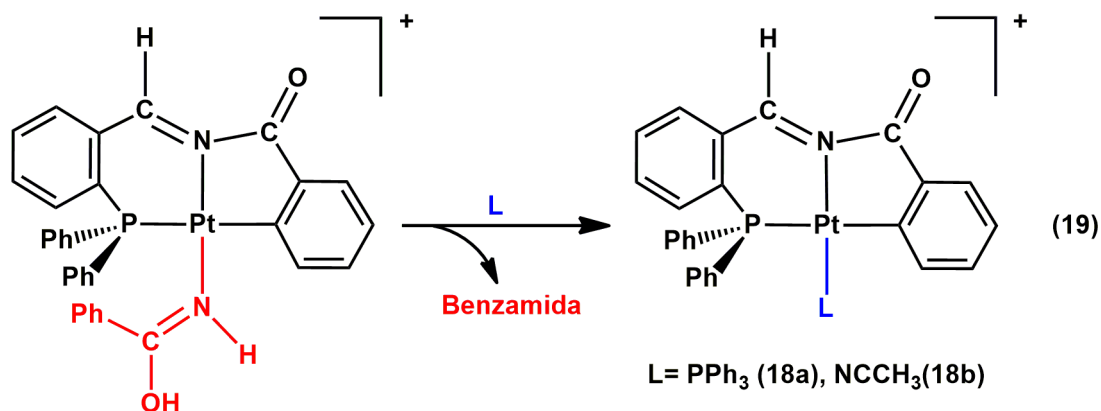
3.5. Complejos *pincer* catiónicos $[\text{Pt}(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)\text{L}]^+$

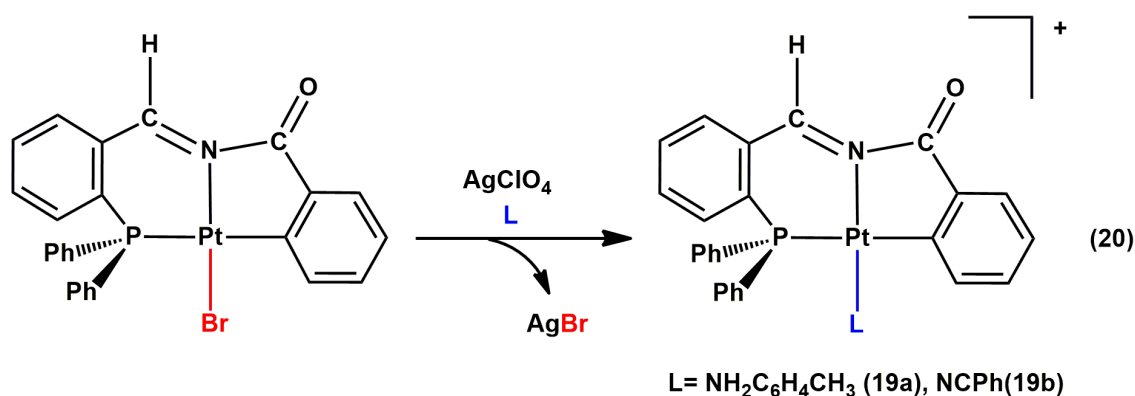
Los complejos **15a** y **17a**, que contienen el nuevo ligando *pincer* PNC, pueden considerarse sustratos de partida útiles con los que llevar a cabo procesos de sustitución que permitan obtener complejos neutros o catiónicos. Así se busca preparar una batería de complejos con diferentes propiedades estéricas y/o electrónicas, de cara a poder estudiar sus propiedades como agentes antitumorales. La presencia del ligando *pincer* en los complejos mencionados proporciona una estabilidad extra al centro metálico, ya que ocupa tres posiciones de coordinación. Además, la presencia de diversos grupos fenilo, localizados tanto el plano de coordinación como fuera de éste, les proporciona a estos complejos un entorno voluminoso que protegen al átomo de platino de posibles interacciones que pudieran conducir a la descomposición del complejo metálico. Así, se han escogido cuatro ligandos neutros (trifenilfosfano, *p*-toluidina, acetonitrilo y benzonitrilo) con el fin de sintetizar los correspondientes complejos catiónicos. En estas síntesis se han utilizado dos contraiones diferentes, tetrafluoroborato y perclorato.

Como ya se ha expuesto, se buscan complejos con características diferentes que nos faciliten encontrar especies con alta actividad antitumoral. Por un lado, se busca un complejo con un gran impedimento estérico en el que todas las posiciones de coordinación estén ocupadas con ligandos no lábiles, con el objetivo de proteger al átomo de platino de su posible desactivación en el medio celular. La incorporación del ligando trifenilfosfano, un ligando que es buen σ -dador y posee cierto carácter π -aceptor, en la posición que no ocupa el ligando PNC, contribuirá a la formación de un complejo muy estable, debido al volumen de los fenilos que aumenta el impedimento estérico. Por el contrario, se empleará acetonitrilo si se quiere un complejo con un ligando auxiliar que proporcione poco impedimento estérico y facilite la generación de una vacante de coordinación. Por otro lado, se utilizarán *p*-toluidina y benzonitrilo, para comparar el efecto entre dos ligandos N-dadores de diferente hibridación en el átomo dador (sp y sp^2), y coordinados en posición *trans* a otro ligando N-dador (sp^2).

3.5.1 Síntesis y caracterización de los complejos $[\text{Pt}(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)\text{L}]^+$.

Los complejos de estequiometría $[\text{Pt}(\text{P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)\text{L}]^+$ pueden obtenerse a partir del complejo **15a** mediante reacciones de sustitución del ligando benzoiminol (reacción 19), o alternatively a partir del complejo **17a** por abstracción del halógeno con perclorato de plata y en presencia del ligando entrante (reacción 20). Todas reacciones transcurren con buenos rendimientos, obteniéndose sólidos puros de color amarillo y fórmulas $[\text{Pt}(\text{PPh}_3)(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)][\text{BF}_4]$ (**18a**), $[\text{Pt}(\text{NCCH}_3)(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)][\text{BF}_4]$ (**18b**), $[\text{Pt}(\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3)(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)][\text{ClO}_4]$ (**19a**) y $[\text{Pt}(\text{NCPh})(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)][\text{ClO}_4]$ (**19b**), respectivamente.





3.5.1 Caracterización de los complejos $[\text{Pt}(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCO}\text{C}_6\text{H}_4)\text{L}]^+$ (18 y 19).

Estos cuatro nuevos complejos se han caracterizado mediante las técnicas espectroscópicas de análisis. En los espectros de IR se observan las bandas propias de los anillos aromáticos debidas a la vibración de los enlaces C-H y C-C (tabla 3.14). También encontramos las absorciones correspondientes a las vibraciones de los enlaces C=N, entre 1728 y 1743 cm^{-1} , y C=O, entre 1593 y 1670 cm^{-1} , todas ellas debidas al ligando *pincer*. Junto con estas bandas, comunes a los cuatro complejos, se encuentran las correspondientes a los iones tetrafluoroborato en el caso de los complejos **18a** y **18b**, que aparecen en torno a 1059-1055, y 976-973 cm^{-1} , y las correspondientes a los aniones perclorato en los complejos **19a** y **19b**, alrededor de 1098-1097, 1060, y 959-958 cm^{-1} . Además, los complejos **18b** y **19b** presentan la banda característica de los triples enlaces carbono-nitrilo a 2322 y 2277 cm^{-1} , respectivamente. Finalmente, el complejo **19a** muestra la banda propia a la vibración de los enlaces N-H a 3267 cm^{-1} .

Tabla 3.14. Absorciones de vibración comunes en los complejos **18a**, **18b**, **19a**, y **19b**.

	Absorción de vibración de tensión ν (cm^{-1})			
	Complejo 18a	Complejo 18b	Complejo 19a	Complejo 19b
Banda st. C-H	3057	3061	3056	3060
Banda st. C=N	1728	1742	1743	1734
Banda st. C=O	1670	1595	1606	1593
Bandas st. C-C	1560	1562	1556	1554
	1436	1436	1436	1435

Mediante espectroscopia ^{19}F -RMN se ha podido corroborar la presencia del anión tetrafluoroborato en los complejos **18**, como queda demostrado por la señal

observada a -150.8 ppm. Además, la espectroscopia ^{31}P -RMN muestra que no ha habido ningún tipo de reacción en la posición *trans* a dicho átomo, de modo que los cambios en la posición *cis* al fosforo producen variaciones muy pequeñas tanto en desplazamiento químico, entre 15.2 y 17.6 ppm, como en la constante de acoplamiento $^1J_{\text{Pt-P}}$, entre 1950 y 2049 Hz observada (tabla 3.15). El espectro del complejo **18a** muestra la presencia del segundo átomo de fosforo en posición *trans*- al átomo de nitrógeno con una constante de acoplamiento $^1J_{\text{Pt-P}}$ de 3939 Hz, valor típico para esa situación de enlace.^{36,45} Este análisis por resonancia magnética nuclear se ha completado con experimentos de ^1H -RMN, con los que se ha podido confirmar la incorporación de los ligandos en los complejos **18b** y **19a**. Así se observan las señales de los protones metílicos característicos de la *p*-toluidina y del acetonitrilo a 2.30 y 2.38 ppm, respectivamente, y en el caso del complejo **19a**, la señal correspondiente al grupo NH_2 a 6.50 ppm. En todos ellos se encuentra además la señal del protón imínico, en el rango 9.6 - 10.2 ppm, desplazamiento típico para este tipo de grupos funcionales en los que el átomo de nitrógeno está unido al centro de platino.³⁸ Las constantes de acoplamiento $^3J_{\text{Pt-H}}$ son muy similares para los complejos **18b**, **19a** y **19b**, presentando valores entre 102 y 116 Hz. Sin embargo, esta constante es mucho más pequeña para el complejo **18a** ($^3J_{\text{Pt-H}} = 70$ Hz), lo que podría estar relacionado con la mayor capacidad π aceptora del átomo dador de fosforo en *trans* al átomo de N imínico coordinado al centro de platino.

Tabla 3.15. Señales de ^{31}P -RMN del átomo en disposición *trans* al átomo de carbono ortometalado y ^1H -RMN del hidrógeno imínico de los complejos **18a**, **18b**, **19a**, y **19b** en CD_2Cl_2 a 298 K.

Complejo	^{31}P -RMN		^1H -RMN	
	δ (ppm)	$^1J_{\text{Pt-P}}$ (Hz)	δ (ppm)	$^3J_{\text{Pt-H}}$ (Hz)
18a	17.6	1950	9.68	70
18b	15.2	1990	9.76	115
19a	15.9	2049	9.65	102
19b	15.7	1999	10.15	116

La espectrometría de masas ha sido una técnica muy útil para completar la caracterización de estos complejos. Al tratarse de especies catiónicas, mediante MALDI en modo positivo se han podido observar los picos moleculares de todos ellos, coincidiendo tanto en relación masa/carga como en el patrón de distribución isotópica

esperable. Así, se han encontrado señales a 849 $[\text{Pt}(\text{PPh}_3)(\text{P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]^+$ (**18a**), a 628 $[\text{Pt}(\text{NCCH}_3)(\text{P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]^+$ (**18b**), a 694 $[\text{Pt}(\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3)(\text{P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]^+$ (**19a**), y a 690 $[\text{Pt}(\text{NCPh})(\text{P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]^+$ (**19b**), con patrones consistentes con las fórmulas, , y, respectivamente.

Finalmente, se han conseguido monocristales de todos estos complejos (**18a**, **18b**, **19a**, y **19b**) aptos para su estudio por difracción de rayos X, lo que ha permitido confirmar las estructuras inicialmente propuestas. Dichas estructuras se muestran en la figura 3.15. Se trata en todos los casos de complejos mononucleares de platino(II) cuya esfera de coordinación está constituida por el ligando *pincer* PNC y uno de los cuatro ligandos objeto del estudio. Estos complejos tienen un esqueleto $\text{Pt}(\text{PNC})$ esencialmente plano, y donde únicamente los dos anillos fenílicos unidos al átomo de fósforo se desvían del mismo. Los ligandos auxiliares de los complejos **18a** y **19a** también sobresalen del plano del fragmento $\text{Pt}(\text{PNC})$, dándole al centro metálico una mayor protección por el impedimento estérico que generan. Las distancias de enlace más destacables se encuentran recopiladas en la tabla 3.16. Los enlaces en los que participa el átomo de platino no presentan distorsiones remarcables. Las distancias Pt-P (aprox. 2.3 Å), Pt-N (aprox. 2.0 Å), y Pt-C (aprox. 2.0 Å) están dentro de los valores habituales para este tipo de enlaces, al igual que las distancias con los diferentes ligandos.

Análogamente a lo indicado en complejos anteriores, la coordinación del ligando *pincer* origina dos metalociclos fusionados de cinco y seis átomos. En estos ciclos los ángulos N-Pt-C1 y N-Pt-P muestran valores de en torno 82°, y a 89°-93°, respectivamente. Esto es indicativo de una geometría plano cuadrada con una ligera distorsión.

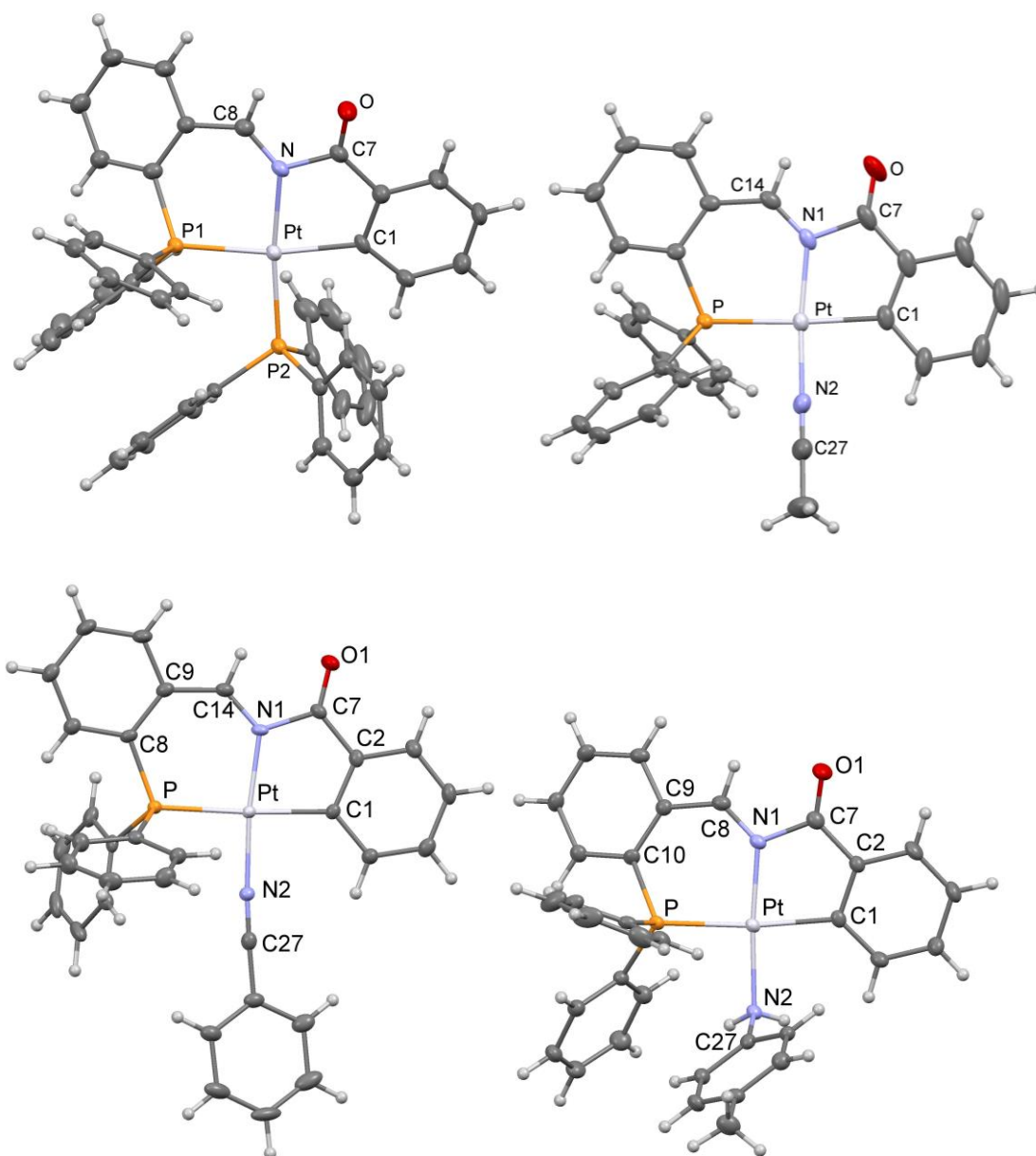


Figura 3.15. Estructura molecular de los complejos: $[\text{Pt}(\text{PPh}_3)(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)] [\text{BF}_4]$ (**18a**) (arriba izquierda) , $[\text{Pt}(\text{NCCH}_3)(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)] [\text{BF}_4]$ (**18b**) (arriba derecha), $[\text{Pt}(\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3)(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)] [\text{ClO}_4]$ (**19a**) (abajo derecha) y $[\text{Pt}(\text{NCPh})(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)] [\text{ClO}_4]$ (**19b**) (abajo izquierda).

Tabla 3.16. Distancias de enlace seleccionadas de los complejos [Pt(PPh₃)(κ³-P,N,C-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] [BF₄] (**18a**), [Pt(NCCH₃)(κ³-P,N,C-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] [BF₄] (**18b**), [Pt(NH₂C₆H₄CH₃)(κ³-P,N,C-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] [ClO₄] (**19a**) y [Pt(NCPh)(κ³-P,N,C-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] [ClO₄] (**19b**).

Distancias de enlace (Å)				
Enlace	Complejo 18a	Complejo 18b	Complejo 19a	Complejo 19b
Pt-N1	2.072(3)	1.990(3)	2.002(2)	1.993(2)
Pt-P	2.3062(9)	2.3067(8)	2.2944(7)	2.3070(8)
Pt-C1	2.080(4)	2.032(3)	2.056(3)	2.036(3)
Pt-L	2.2516(9)	1.973(3)	2.070(2)	1.972(3)
N-Cα	1.274(4)	1.290(4)	1.291(3)	1.291(4)
N-C7	1.481(5)	1.506(4)	1.503(4)	1.487(4)
O-C7	1.205(4)	1.191(4)	1.199(3)	1.205(4)

L = P (**18a**), N2 (**18b**), N2 (**19a**), y N2 (**19b**).

α = 8 (**18a**), 14 (**18b**), 8 (**19a**), y 14 (**19b**).

Tabla 3.17. Ángulos de enlace seleccionados de los complejos [Pt(PPh₃)(κ³-P,N,C-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] [BF₄] (**18a**), [Pt(NCCH₃)(κ³-P,N,C-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] [BF₄] (**18b**), [Pt(NH₂C₆H₄CH₃)(κ³-P,N,C-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] [ClO₄] (**19a**) y [Pt(NCPh)(κ³-P,N,C-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] [ClO₄] (**19b**).

Ángulos de enlace (°)				
Enlace	Complejo 18a	Complejo 18b	Complejo 19a	Complejo 19b
N1-Pt-P	89.17(9)	93.86(8)	91.90(7)	93.07(8)
N1-Pt-C1	81.08(13)	82.20(12)	81.97(10)	82.73(13)
P-Pt-C1	170.15(10)	171.92(9)	173.62(8)	173.13(9)
N1-Pt-L	171.53(8)	172.54(11)	175.38(9)	175.83(8)
P-Pt-L	97.93(3)	92.19(8)	92.71(7)	91.09(3)
C1-Pt-L	91.90(10)	92.32(12)	93.41(10)	93.15(10)
Cβ-P-Pt	110.38(13)	111.82(10)	110.13(9)	111.40(11)
C7-N-Pt	112.7(2)	114.7(2)	114.48(17)	114.4(2)
Cα-N-Pt	133.6(3)	131.3(2)	131.4(2)	130.9(2)

L = P (**18a**), N2 (**18b**), N2 (**19a**), y N2 (**19b**).

α = 8 (**18a**), 14 (**18b**), 8 (**19a**), y 14 (**19b**).

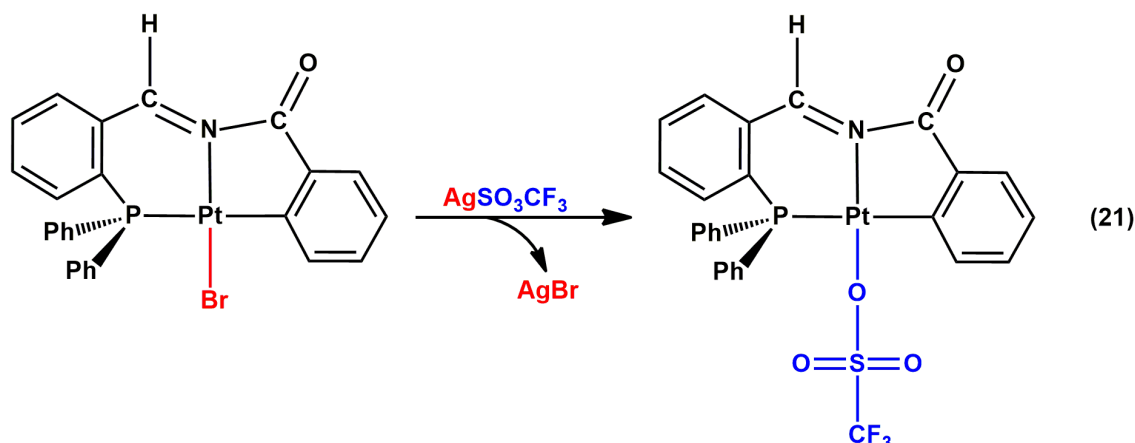
β = 10 (**18a**), 8 (**18b**), 10 (**19a**), y 8 (**19b**).

3.6. Síntesis y caracterización del complejo $[\text{Pt}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]$ (**20**).

En la búsqueda de una serie de complejos de diferentes características nos hemos planteado también la preparación de un derivado neutro, de estequiometría $\text{Pt}(\text{PNC})\text{X}$, en el cual el ligando X sea marcadamente más lábil que los ligandos halogenuro de **17a** y **17b**. Así, la utilización de trifluorometilsulfonato (triflato) de plata como abstractor de halógeno nos permitirá previsiblemente obtener un complejo neutro con un ligando lábil, y a la vez más soluble en disolventes diversos. El ligando triflato es una interesante herramienta en complejos de coordinación, que permite estabilizar el centro metálico siendo a su vez fácilmente sustituible por otros sustratos.⁴⁶ Entre otros, este ligando es fácilmente intercambiable por moléculas de disolvente, lo que lo hace útil para la preparación de complejos con interés en catálisis.⁴⁷ Además, es un ligando que suele mejorar la solubilidad de los complejos metálicos de los que forma parte, en especial si son formalmente neutros y se utilizan disolventes polares como el DMSO o el agua, que son menos contaminantes que los disolventes halogenados y pueden favorecer las posibles aplicaciones biológicas.⁴⁸

3.6.1 Formación del complejo $[\text{Pt}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]$ (**20**).

La incorporación del triflato como ligando se lleva a cabo partiendo de una disolución en un disolvente no coordinante del complejo neutro que contiene un ligando bromuro (**17b**), junto con una cantidad equimolar del triflato de plata. De esta forma, la abstracción del halógeno por el catión plata (I) y la precipitación de bromuro de plata, sal insoluble en el medio de reacción, libera una posición de coordinación que sólo puede ser ocupada por el anión triflato, lo que finalmente da lugar a la formación del complejo $[\text{Pt}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]$ (**20**).



3.6.2 Caracterización del complejo $[\text{Pt}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]$ (**20**).

El complejo **20** se ha caracterizado mediante las técnicas habituales de análisis. A través del espectro de IR se puede confirmar la presencia del ligando triflato en el complejo, que da lugar a intensas bandas correspondientes a vibraciones de los enlaces S-O y C-F a 1271 (SO_3), 1231 (CF_3), 1164 (CF_3), 1023 (SO_3), 635 (SO_3) y 585 cm^{-1} (CF_3).⁴⁹ Adicionalmente, se encuentran las bandas propias de los anillos aromáticos debidas a la vibración de los enlaces C-H y C-C (3049 , 1552 , 1438 , 694 cm^{-1}) y también las absorciones propias del ligando *pincer*, a 1739 ($\text{C}=\text{N}$), y 1576 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$).

La presencia de un único singlete a -77.5 ppm en el espectro de ^{19}F -RMN confirma la presencia del anión triflato en **20**.⁵⁰ Por su parte, el espectro de ^{31}P -RMN muestra la señal del átomo de fósforo, *trans* a carbono, a 19.2 ppm y con una constante de acoplamiento $^1J_{\text{Pt-P}}$ consistente con la disposición citada (2068 Hz).³⁶ Por último, en el espectro de ^1H -RMN se observa como señal más destacada la correspondiente al protón imínico, que aparece a 9.69 ppm con un fuerte acoplamiento a platino ($^3J_{\text{Pt-H}} = 144\text{ Hz}$), lo que sin duda está relacionado con el débil efecto *trans* ejercido por el ligando triflato.

La espectrometría de masas pone de manifiesto la labilidad del ligando triflato, ya que se observa su descoordinación tanto por ionización por láser asistida por matriz (MALDI+) como en la mucho más suave ionización por electrospray (ESI+). Así, se han obtenido dos señales con relación masa/carga 587.1 y 837.4 , y con patrones consistentes con las fórmulas $[\text{Pt}(\text{P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]^+$, y al mismo fragmento con una molécula de matriz DCTB ($[\text{Pt}(\text{DCTB})(\text{P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]^+$), respectivamente.

A la vista de la facilidad con que se desplaza el ligando triflato, se estudiaron los procesos de intercambio con los ligandos neutros trifenilfosfina y acetonitrilo, por RMN y espectrometría de masas. Los espectros de RMN obtenidos confirman que se produce la sustitución total del ligando triflato por los ligandos citados de forma rápida (10 minutos), a temperatura ambiente y sin necesidad de ningún tipo de activación adicional.

3.7 Complejos *pincer* aniónicos.

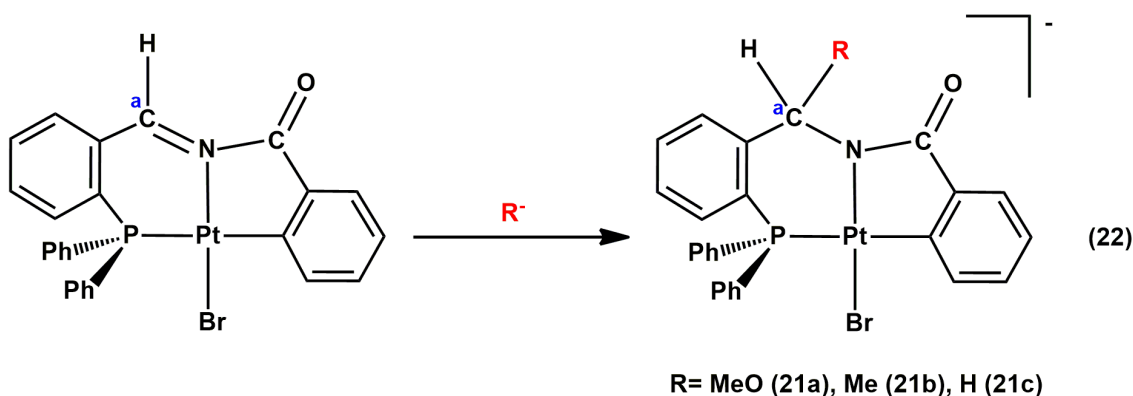
La estructura electrónica de los complejos neutros de fórmula general $Pt(PNC)X$, y en particular de **17a**, muestra cómo los centros electrófilos de estos derivados se localizan sobre el ligando *pincer*, y más concretamente sobre el carbono imínico (figura 3.14). Con el fin de estudiar el comportamiento químico de **17a**, se han llevado a cabo las reacciones de dicho complejo frente a tres nucleófilos de distintas características: metóxido de tetrabutilamonio, borohidruro de tetrabutilamonio y metil litio.

Por un lado, se ha elegido el NBu_4MeO ya que, debido al carácter muy poco oxofílico del platino(II), la reacción podría ser especialmente selectiva hacia el ligando *pincer*. Además, el tetrabutilamonio ha resultado ser un contraión inocuo para todos los complejos aniónicos de este trabajo. Por otro lado, la elección del NBu_4BH_4 se debe a la capacidad de esta especie para dar reacciones de reducción de sustratos orgánicos, lo que supone formalmente la generación de H_2 por comproporciónación con átomos de hidrógeno de carácter protónico presentes en el medio. De hecho, el análogo $NaBH_4$ se puede utilizar para el almacenaje de H_2 de forma segura, gracias a su sencilla activación,⁵¹ y es un reactivo habitual en química orgánica para la reducción de aldehídos o cetonas a alcoholes.⁵² Alternativamente los borohidruros son reactivos útiles para la generación de hidruros a partir de halogenuros metálicos, en procesos formalmente de metátesis. Por todo ello, este reactivo podría atacar sobre el carbono imínico del complejo **17a**, dando lugar a una especie de tipo hidruro, ya conocida para este metal⁵³ y de interés en procesos de catalíticos de transformación de CO_2 .⁵⁴ De forma alternativa, podría reaccionar con el grupo carbonilo del ligando *pincer* generando un grupo alcohol. Finalmente, el tercer reactivo, $LiMe$, se utiliza

frecuentemente en reacciones de formación de enlaces M-CH₃ frente a halogenuros metálicos, en los que el halógeno se retira en forma de sal de litio.⁵⁵ Alternativamente, la reacción con metil litio podría dar lugar a un ataque nucleófilo sobre el ligando, con la consiguiente formación de un enlace C-C.

3.7.1 Formación de los complejos [PtBr(κ³-P,N,C-P(Ph)₂C₆H₄CHRNCO₂C₆H₄)]⁻ (21).

Las reacciones del complejo **17a** con metóxido de tetrabutilamonio, metil litio y borohidruro de tetrabutilamonio se han realizado partiendo de disoluciones naranjas de dicho complejo en THF y en atmosfera de argón, para evitar la presencia de oxígeno o agua. En todos los casos se ha llevado a cabo la adición de los agentes nucleofílicos observando cambios rápidos en la coloración de la disolución (de naranja a amarillo). Así, se han observado procesos de adición nucleofílica sobre el carbono imínico (reacción 22), lo que está de acuerdo con las predicciones derivadas del estudio de orbitales moleculares frontera y, en particular, con la composición del orbital LUMO (figura 3.14). En el caso de la reacción con metil litio, se ha realizado un segundo tratamiento con bromuro de tetrabutilamonio para intercambiar el catión litio por tetrabutilamonio, con objeto de facilitar tanto la caracterización como la cristalización de este complejo.



3.7.1 Caracterización de los complejos [PtBr(κ³-P,N,C-P(Ph)₂C₆H₄CHRNCO₂C₆H₄)]⁻ (21).

Los nuevos complejos aniónicos preparados han sido caracterizados mediante las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales. En los espectros de IR el aspecto común más relevante es la ausencia de bandas de absorción en torno a 1737 cm⁻¹, propias de la presencia de enlaces C=N imínicos. Por el contrario, se observa en todos los casos la banda del grupo carbonilo, en el rango 1592-1582 cm⁻¹. Este dato confirma

que el grupo C=O permanece inalterado tras las reacciones llevadas a cabo. Se observan también absorciones propias del catión tetrabutylamonio, a 880-874, y 737-734 cm^{-1} , lo que confirma que se trata de complejos aniónicos. Las absorciones restantes son debidas a vibraciones variadas de los enlaces C-H y C-C de los grupos aromáticos, con bandas en rangos de 3053-3051, 1552-1537, 1436-1435, 692-689 y 517-504 cm^{-1} .

La espectroscopia de ^{31}P RMN confirma en todos los casos que hay un único tipo de átomo de fósforo para cada uno de los complejos **21**, con desplazamientos alrededor de 15 ppm (tabla 3.18). Estas señales, al igual que en el complejo de partida, son consistentes con átomos de fósforo en disposición *trans*- a un átomo de carbono aromático, en vista de los valores observados para las constantes de acoplamiento $^1J_{\text{Pt-P}}$ (entre 2042 y 2080 Hz).

Tabla 3.18. Señales de $^1\text{H}_{\text{imínico}}$, $^{13}\text{C}_{\text{imínico}}$ y ^{31}P RMN ($\text{H}_{\text{imínico}}$, $\text{C}_{\text{imínico}}$ y P) de los complejos **17a**, **21a**, **21b**, y **21c** en CD_2Cl_2 a 298 K.

Complejo	^{31}P -RMN		^1H -RMN		^{13}C -RMN (APT)
	δ (ppm)	$^1J_{\text{Pt-P}}$ (Hz)	δ (ppm)	$^3J_{\text{Pt-H}}$ (Hz)	δ (ppm)
17a	15.7	2000	10.14	116	160.1
21a	16.1	2080	6.45	85.4	84.3
21b*	12.5	2058	6.08	80.3	51.1
21c	14.1	2042	4.93	59.9	50.1

*Disolvente THF- d_8

En los espectros de ^1H -RMN se observan importantes desplazamientos de la señal del protón correspondiente al carbono que sufre el ataque nucleofílico (C^a), en relación al desplazamiento observado para ese mismo protón en el precursor **17a**. La señal de dicho protón se desplaza desde 10.14 ppm en el complejo de partida (**17a**) a 6.45 ppm para el complejo **21a**, 6.08 ppm para **21b** y 4.93 ppm para **21c**. Además, la constante de acoplamiento al átomo de platino ($^3J_{\text{Pt-H}}$) se reduce de forma significativa, pasando de 116 Hz (**17a**) a valores en el rango 59-86 Hz, consecuencia de la transformación del doble enlace C=N en un enlace sencillo C-N. En el caso particular del complejo **21b** esta señal aparece desdoblada como un cuartete, resultado del acoplamiento ($^3J_{\text{H-H}} = 6.7$ Hz) con los tres hidrógenos del grupo metilo. Consecuentemente, la señal del grupo metilo se observa como un doblete a 6.08 ppm, y el espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY, del complejo **21b**, antes del cambio de catión (por evitar el

solapamiento de señales con el tetrabutilamonio) confirma el acoplamiento (figura 3.16). Además de las señales mencionadas, los tres complejos sintetizados presentan varias señales correspondientes a los protones aromáticos y a los correspondientes al catión tetrabutilamonio.

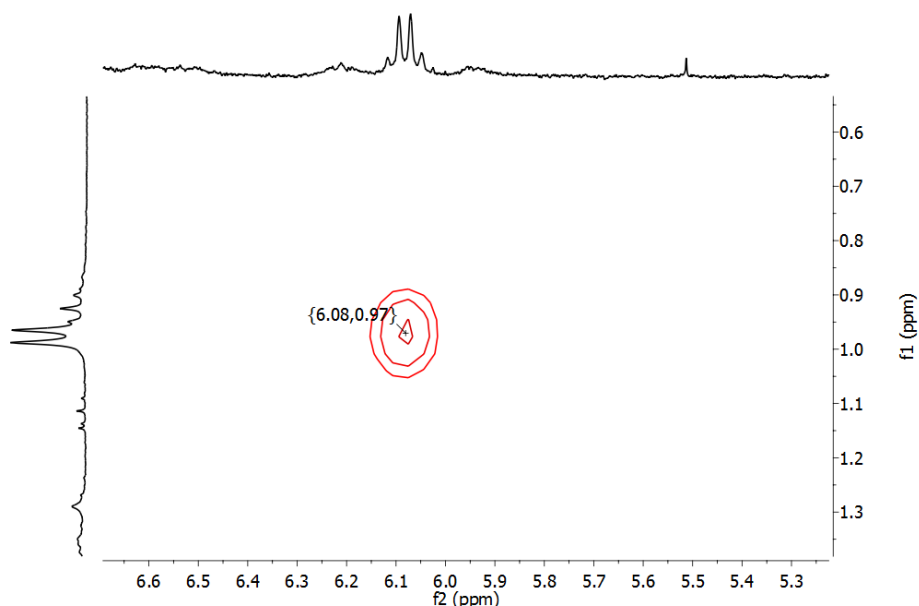


Figura 3.16. Sección del espectro bidimensional ^1H - ^1H COSY del complejo $[\text{Li}][\text{PtBr}(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C(CH}_3\text{)HNCOC}_6\text{H}_4)]$ (**21b**).

Para completar este análisis, se ha estudiado la variación del desplazamiento del átomo de carbono C^a que sufre el ataque de los agentes nucleofílicos, mediante experimentos monodimensionales ^{13}C -RMN-APT y bidimensionales ^{13}C , ^1H -HSQC. Así, se han podido asignar las señales correspondientes al citado átomo C^a en los tres complejos. Los datos obtenidos corroboran el cambio en el apantallamiento que experimentan estos núcleos (tabla 3.18). En el caso del complejo **21a**, la señal correspondiente se observa a 84.3 ppm (figura 3.17), un desplazamiento marcadamente inferior al del carbono análogo del complejo de partida (160.1 ppm), pero a su vez algo superior que el carbono correspondiente al de los otros dos complejos estudiados, 51.1 (**21b**) y 50.1 (**21c**). Esto último podría deberse al efecto inductivo del átomo de oxígeno del grupo metoxi en **21a**.

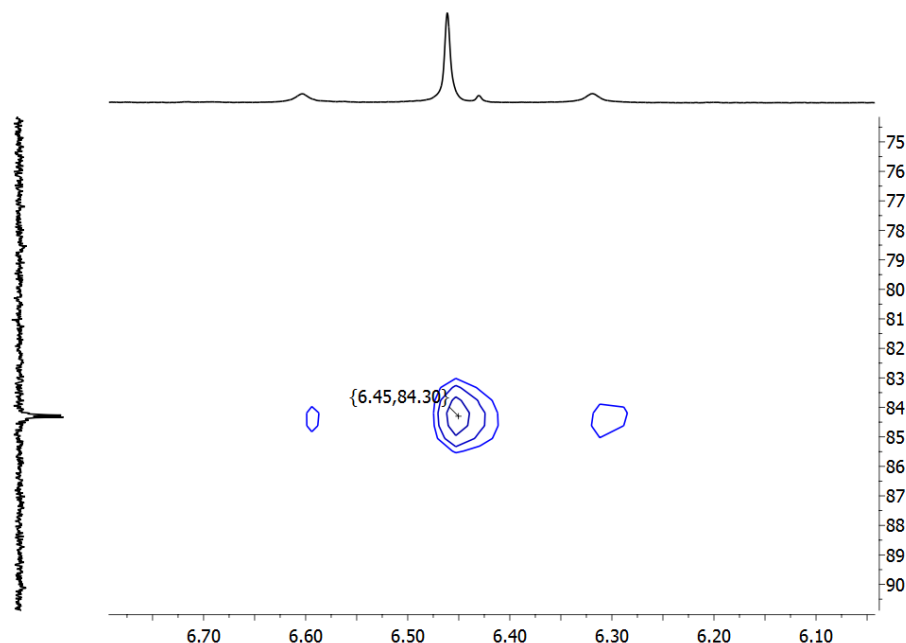


Figura 3.17. Sección del espectro bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC del complejo $[\text{NBu}_4][\text{PtBr}(\kappa^3\text{-}P,N,C\text{-}P(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{OCH}_3)\text{HNCOC}_6\text{H}_4)]$ (**21a**).

La espectrometría de masas también ha sido una técnica muy útil en la caracterización de estos complejos, ya que al tratarse de complejos aniónicos se han realizado experimentos de MALDI y ESI negativos con buen resultado. Así, para los tres complejos se ha llegado a detectar la señal correspondiente al ión molecular sin ninguna fragmentación, observándose señales con relación masa/carga de 698.1, 682.2 y 667.9, respectivamente, que presentan patrones coincidentes con los correspondientes a las fórmulas $[\text{PtBr}(\text{P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{NCOC}_6\text{H}_4)]$ (**21a**), $[\text{PtBr}(\text{P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NCOC}_6\text{H}_4)]$ (**21b**) y $[\text{PtBr}(\text{P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NCOC}_6\text{H}_4)]$ (**21c**).

Además, se han conseguido monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X del complejo **21a**. En coherencia con los datos espectroscópicos presentados, la estructura encontrada (figura 3.18) corresponde a un complejo mononuclear de platino(II) cuya esfera de coordinación está formada por un ligando tridentado *pincer* (PNC) y un ligando bromuro. Las distancias de enlace en torno al centro de platino (tabla 3.19) presentan valores habituales, de 2.2967(9) Å (Pt-P), 2.004(4) Å (Pt-N) y 2.042(4) Å (Pt-C). Además, en este complejo las distancias de los enlaces C-N son diferentes entre sí, siendo la correspondiente al enlace N1-C7 (1.362(5) Å) ligeramente inferior a la N1-C8 (1.455(5) Å). Ello sugiere una cierta

deslocalización electrónica en el sistema N1-C7-O1, lo que además está en buen acuerdo con la ligera elongación de la distancia O1-C7 (1.241 (5) Å) con respecto a la encontrada para el grupo análogo en el complejo de partida (1.197 (6) Å).

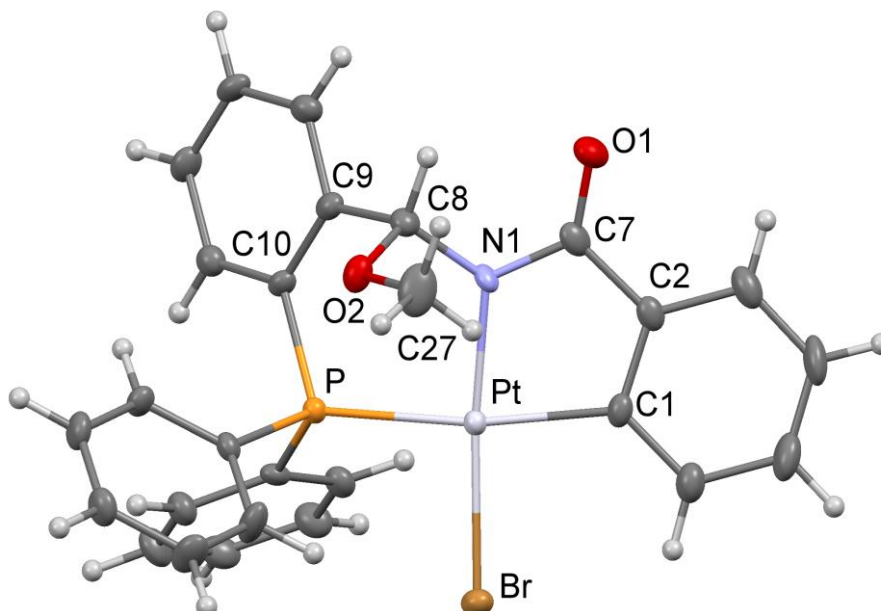


Figura 3.18. Estructura molecular del complejo [NBu₄][PtBr(P(Ph)₂C₆H₄C(OCH₃)HNCOC₆H₄)] (21a).

En cuanto a los ángulos de enlace (tabla 3.19), destaca que el metalociclo de seis miembros pierde su planaridad, lo que es consecuencia de que la adición nucleofílica ha transformado la hibridación del átomo de carbono C^a de sp² a sp³, con el consiguiente cambio en el valor de los ángulos de los enlaces en los que participa. Sin embargo, no cambia el hecho de que los ángulos de mordedura de los ciclos de cinco y seis miembros en los que participa el platino son diferentes a los esperados, con ángulos N1-Pt-C1 de 80° y N1-Pt-P de 92°, ligeramente diferentes a los 90° propios de la geometría plano cuadrada.

Tabla 3.19. Distancias y ángulos de enlace más significativos del complejo $[\text{NBu}_4][\text{PtBr}(\text{P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{OCH}_3)\text{HNCOC}_6\text{H}_4)]$ (**21a**).

Complejo 21a			
Distancias de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
Pt-N1	2.004(4)	N1-Pt-C1	80.12(15)
Pt-C1	2.042(4)	C2-C1-Pt	113.0(3)
Pt-Br	2.4565(5)	C1-C2-C7	116.4(3)
Pt-P	2.2967(9)	N1-C7-C2	111.5(4)
N1-C7	1.362(5)	C7-N1-Pt	118.4(3)
N1-C8	1.455(5)	N1-Pt-P	92.32(9)
O1-C7	1.241(5)	C10-P-Pt	110.64(12)
O2-C8	1.425(5)	C9-C10-P	119.4(3)
O2-C27	1.427(5)	C10-C9-C8	122.9(4)
		N1-C8-C9	113.2(3)
		C8-N1-Pt	121.0(3)
		C1-Pt-P	168.98(13)
		N1-Pt-Br	171.84(9)
		C1-Pt-Br	94.37(13)
		P-Pt-Br	93.94(3)

Con este último complejo se ha completado una amplia diversidad de especies con el ligando *pincer* PNC, formado *in situ*. Los complejos obtenidos han permitido una interesante discusión debido a que albergan varios centros reactivos frente a especies nucleofílicas y electrofílicas. Por tanto, se han generado complejos de tipo quelato que se han podido reconvertir a *pincer*, así como especies neutras, catiónicas, y aniónicas. Además, ha quedado demostrada la capacidad para realizar sustituciones del ligando auxiliar sin que el resto de complejo se vea afectado.

Bibliografía

- ¹ C. J. Moulton, y B. L. Shaw. "Transition metal–carbon bonds. Part XLII. Complexes of nickel, palladium, platinum, rhodium and iridium with the tridentate ligand 2,6-bis[(di-*t*-butylphosphino)methyl]phenyl." *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1976**, 0, 1020–1024.
- ² (a) G. Van Koten, J. T. B. H. Jastrzebski, J. G. Noltes, A. L. Spek, y J. C. Schoone. "Triorganotin cations stabilized by intramolecular *sn-n* coordination; synthesis and characterization of {C,N,N'-2,6-bis[(dimethylamino)methyl]phenyl} diorganotin bromides R'R''R-Sn⁺ BR⁻." *J. Organomet. Chem.*, **1978**, 148, 233–245. (b) C. S. Creaser, y W. C. Kaska. "Complexes of 1,3-bis(dimethylphosphinomethyl)benzene with nickel(II), paladium(II) and iron(II) halides." *Inorg. Chim. Acta*, **1978**, 30, L325–L326.
- ³ G. van Koten. "Tuning the reactivity of metals held in a rigid ligand environment." *Pure Appl. Chem.*, **1989**, 61, 1681-1694.
- ⁴ M. Albrecht, y G. van Koten. "Platinum Group Organometallics Based on "Pincer" Complexes: Sensors, Switches, and Catalysts." *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 3750-3781.
- ⁵ M. A. W. Lawrence, K.-A. Green, P. N. Nelson, y S. C. Lorraine. "Review: Pincer ligands—Tunable, versatile and applicable." *Polyhedron*, **2018**, 143, 11-27.
- ⁶ (a) K. Takenaka, M. Minakawa, e Y. Uozumi. "NCN Pincer Palladium Complexes: Their Preparation via a Ligand Introduction Route and Their Catalytic Properties." *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 12273–12281. (b) S. Gu, J. Du, J. Huang, Y. Guo, L. Yang, W. Xua y W. Chen "Unsymmetrical NCN-pincer mononuclear and dinuclear nickel(II) complexes of N-heterocyclic carbene (NHC): synthesis, structure and catalysis for Suzuki–Miyaura cross-coupling." *Dalton Trans.*, **2017**, 46, 586-594.
- ⁷ S Gosiewska, M. H. in't Veld, J. J. M. de Pater, P. C. A. Bruijnincx, M. Lutz, A. L. Spek, G. van Koten, y R. J.M. Klein Gebbink. "Novel enantiopure non-C₂-symmetric NCN-pincer palladium complexes with l-proline chiral auxiliaries: *mer* η^3 -N,C,N versus square planar η^4 -N,C,N,O coordination." *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 674-686.

- ⁸ M. Hernández-Juárez, M. Vaquero, E. Álvarez, V. Salazar, y Andrés Suárez. "Hydrogenation of imines catalysed by ruthenium(II) complexes based on lutidine-derived CNC pincer ligands." *Dalton Trans.*, **2013**, 42, 351-354.
- ⁹ J. S. Fossey, y C. J. Richards. "Synthesis of 2,6-Bis(2-oxazoliny)phenylplatinum(II) NCN Pincer Complexes by Direct Cyclometalation. Catalysts for Carbon–Carbon Bond Formation." *Organometallics*, **2004**, 23, 367–373.
- ¹⁰ G. van Koten. "Pincer ligands as powerful tools for catalysis in organic synthesis." *J. Organomet. Chem.*, **2013**, 730, 156-164.
- ¹¹ (a) N. Cutillas, G. S. Yellol, C. de Haro, C. Vicente, V. Rodríguez, y J. Ruiz. "Anticancer cyclometalated complexes of platinum group metals and gold." *Coord. Chem. Rev.*, **2013**, 257, 2784–2797, y Referencias incluidas. (b) B. Bertrand, M. A. O 'Connell, Z. A. E. Waller, y M. Bochmann. "A Gold(III) Pincer Ligand Scaffold for the Synthesis of Binuclear and Bioconjugated complexes: Synthesis and Anticancer Potential." *Chem. Eur. J.*, **2018**, 24, 3613–3622
- ¹² M. Albrecht, G. Rodríguez, J. Schoenmaker, y G. van Koten. "New peptide labels containing covalently bonded platinum(II) centers as diagnostic biomarkers and biosensors." *Org.Lett.*, **2000**, 2, 3461-3464.
- ¹³ T. Zou, J. Liu, C. T. Lum, C. Ma, R. C.-T. Chan, C.-N. Lok, W.-M. Kwok, y C.-M. Che. "Luminescent cyclometalated platinum (II) complex forms emissive intercalating adducts with double-stranded DNA and RNA: differential emissions and anticancer activities." *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2014**, 53, 10119–10123.
- ¹⁴ W. T. S. Huck, B. Snellink-Ruël, F. C. J. M. van Veggel, y D. N. Rein-houdt. "New building blocks for the noncovalent assembly of homo- and hetero-multinuclear metallodendrimers." *Organometallics*, **1997**, 16, 4287-4291.
- ¹⁵ (a) P.J. Davies, N. Veldman, D. M. Grove, A. L. Spek, B. T. G. Lutz, y G. van Koten. "Organoplatinum building blocks for one-dimensional hydrogen-bonded polymeric structures." *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, 1959-1961. (b) S. L. James, G.

Verspui, A. L. Spek, y G. van Koten. "Organometallic polymers: An infinite organoplatinum chain in the solid state formed by (C≡CH...ClPt) hydrogen bonds." *Chem. Commun.*, **1996**, 11, 1309-1310. (c) J. L. Hawk, y S. L. Craig. "Physical and materials applications of pincer complexes." *Top Organometal Chem.*, **2013**, 40, 319-352.

¹⁶ M. Albrecht, M. Lutz, A. L. Spek, y G. van Koten. "Organoplatinum crystals for gas-triggered switches." *Nature*, **2000**, 406, 970-974

¹⁷ (a) M. Albrecht, R. A. Gossage, M. Lutz, A. L. Spek, y G. van Koten. "Diagnostic Organometallic and Metallodendritic Materials for SO₂ Gas Detection: Reversible Binding of Sulfur Dioxide to Arylplatinum (II) Complexes." *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6, 1431-1445. (b) M. Albrecht, M. Schlupp, J. Bargon, y G. van Koten. "Detection of ppm quantities of gaseous SO₂ by organoplatinum dendritic sites immobilised on a quartz microbalance" *Chem. Commun.*, **2001**, 1874-1875.

¹⁸ P. Steenwinkel, D. M. Grove, N. Veldman, A. L. Spek, y G. van Koten. "Ionic 4,4'-biphenylene-bridged bis-ruthenium complexes [Ru₂(4,4'-{C₆H₂(CH₂NMe₂)₂-2,6}₂)(terpy)₂]ⁿ⁺ (n = 2 and 4) and their reversible redox interconversion: A molecular switch." *Organometallics*, **1998**, 17, 5647-5655.

¹⁹ A. Aliprandi, M. Mauro, y L. De Cola. "Controlling and imaging biomimetic self-assembly." *Nat. Chem.*, **2016**, 8, 10-15.

²⁰ (a) A. Aliprandi, C. M. Croisetu, M. Mauro, y L. De Cola, "Platinum Complex Assemblies as Luminescent Probes and Tags for Drugs and Toxins in Water" *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23, 5957-5961. (b) S. Sinn, L. Yang, F. Biedermann, D. Wang, C. Kübel, J. J. L. M. Cornelissen, y L. De Cola. "Templated Formation of Luminescent Virus-like Particles by Tailor-Made Pt(II) Amphiphiles." *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140, 2355-2362.

²¹ (a) M. E. van der Boom, H.-B. Kraatz, L. Hassner, Y. Ben-David, y D. Milstein. "Carbon-Carbon vs Carbon-Hydrogen Bond Activation by Ruthenium(II) and Platinum(II) in Solution." *Organometallics*, **1999**, 18, 3873-3884. (b) A. Jouaiti, M. Geoffroy, G. Terron,

y G. Bernardinelli. "The Benzodiphosphaalkene Ligand and Its Pd^{II} and Pt^{II} Complexes: Their Synthesis, Structure, and an ESR Study of Their Reduction Products." *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2251-2258.

²² M. Beley, J.-P. Collin, y J.-P. Sauvage. "Highly Coupled Mixed-Valence Dinuclear Ruthenium and Osmium Complexes with a Bis-Cyclometalating Terpyridine Analogue as Bridging Ligand." *Inorg. Chem.*, 1993, *32*, 4539-4543.

²³ D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, y M. C. Ramírez de Arellano. "Divergent Behavior of Palladium(II) and Platinum(II) in the Metalation of 1,3-Di(2-pyridyl)benzene." *Organometallics*, **1999**, *18*, 3337-3341.

²⁴ A. Sandleben, N. Vogt, G. Hörner, y A. Klein. "Redox Series of Cyclometalated Nickel Complexes[Ni((R)Ph(R')bpy)Br]^{+/0/-2-}(H-(R)Ph(R')bpy = Substituted 6-Phenyl-2,2'-bipyridine)." *Organometallics*, **2018**, *37*, 3332-3341.

²⁵ A. Pape, M. Lutz, y G. Müller. "Phosphane Coordination to Magnesium: Synthesis and Structure of Bis[ortho,ortho'-bis((dimethylphosphino)-methyl)phenyl]magnesium." *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 2281-2284.

²⁶ (a) M. Albrecht, P. Dani, M. Lutz, A. L. Spek, y G. van Koten. "Transcyclometalation processes with late transition metals: C(aryl)-H bond activation via noncovalent C-H...interactions." *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11822-11833. b) M. Albrecht, S. L. James, N. Veldman, A. L. Spek, y G. van Koten. "Transmetalation reactions with nitrogen-containing "pincer"-class ligands on platinum (II) centers." *Can. J. Chem.*, **2001**, *79*, 709-718.

²⁷ E.M. Schuster, M. Botoshansky, y M. Gandelman. "Versatile, selective, and switchable coordination modes of pincer click ligands." *Organometallics*, **2009**, *28*, 7001-7005.

²⁸ D. M. Ivanov, P. V. Gushchin, A. S. Novikov, M. S. Avdontceva, A. A. Zolotarev, G. L. Starova, Y.-T. Chen, S.-H. Liu, P.-T. Chou, y V. Y. Kukushkin. "Platinum(II)-Mediated

Double Coupling of 2,3-Diphenylmaleimidine with Nitrile Functionalities To Give Annulated Pentaazanonatetraenate (PANT) Systems." *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2016**, 2016, 1480–1487.

²⁹ D. Sengupta, N. S. Chowdhury, S. Samanta, P. Ghosh, S. K. Seth, S. Demeshko, F. Meyer, y S. Goswami. "Regioselective ortho Amination of Coordinated 2-(Arylazo)pyridine. Isolation of Monoradical Palladium Complexes of a New Series of Azo-Aromatic Pincer Ligands." *Inorg. Chem.*, **2015**, 54, 11465–11476.

³⁰ C. Schröder-Holzhacker, B. Stöger, E. Pittenauer, G. Allmaier, L. F. Veiros, y K. Kirchner. "High-spin iron(II) complexes with mono-phosphorylated 2,6-diaminopyridine ligands." *Monatsh Chem.*, **2016**, 147, 1539–1545.

³¹ (a) D. Hedden, D. M. Roundhill, W. C. Fultz, y A. L. Rheingold. "Reaction Chemistry of Some New Hybrid Phosphine Amide Complexes of Platinum(II) and Palladium(II). Isolation and X-ray Structure Determination of an Ortho-Metalated Platinum(II) Complex Derived from a Chelated Phosphine Amide Complex of Platinum(II)." *Organometallics*, **1986**, 5, 336–343. (b) N. Nasser, P. D. Boyle, y R. J. Puddephatt. "Organoplatinum Chemistry with a Dicarboxamide–Diphosphine Ligand: Hydrogen Bonding, Cyclometalation, and a Complex with Two Metal–Metal Donor–Acceptor Bonds." *Organometallics*, **2013**, 32, 5504–5513.

³² T. Simler, L. Karmazin, C. Bailly, P. Braunstein, y A. A. Danopoulos. "Potassium and Lithium Complexes with Monodeprotonated, Dearomatized PNP and PNC^{NHC} Pincer-Type Ligands." *Organometallics*, **2016**, 35, 903–912.

³³ T. Simler, P. Braunstein, y A. A. Danopoulos. "Chromium(II) Pincer Complexes with Dearomatized PNP and PNC Ligands: A Comparative Study of Their Catalytic Ethylene Oligomerization Activity." *Organometallics*, **2016**, 35, 4044–4049.

³⁴ C. Schröder-Holzhacker, B. Stöger, E. Pittenauer, G. Allmaier, L. F. Veiros, y K. Kirchner. "High-spin iron (II) complexes with mono-phosphorylated 2,6-diaminopyridine ligands." *Monatsh Chem.*, **2016**, 147, 1539–1545.

- ³⁵ T. Simler, P. Braunstein, y A. A. Danopoulos. "Cobalt PNC^{NHC} 'pincers': ligand dearomatisation, formation of dinuclear and N₂ complexes and promotion of C–H activation." *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 2717-2720.
- ³⁶ (a) R. J. Puddephatt, K. A. Azam, R. H. Hill, M. P. Brown, C. D. Nelson, R. P. Moulding, K. R. Seddon, y M. C. Grossel. "Mechanisms of "A"-Frame Inversion for Binuclear Platinum(II) Complexes with Bis(diphenylphosphino)methane Ligands." *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 5642-5646. (b) M. A. Bennett, S. K. Bhargava, M. Ke, A. C. Willis, "Complexes of platinum(II), platinum(IV), rhodium(III) and iridium(III) containing orthometallated triphenylphosphine." *Dalton Trans.*, **2000**, 3537-3545. (c) S. J. Hoseini, M. Mohamadikish, K. Kamali, F. W. Heinemann, y M. Rashidi. "Organoplatinum complexes containing bis(diphenylphosphino)amine as ligand: uncommon case of N–H...I–Pt hydrogen bonding." *Dalton Trans* **2007**, 1697-1704. (d) P. S. Pregosin. "NMR in Organometallic Chemistry." *Wiley-VCH, Weinheim*, **2012**.
- ³⁷ D. N. Neogi, A. N. Biswas, P. Das, R. Bhawmick, y P. Bandyopadhyay. "Regiospecific C(naphthyl)-H bond activation by platinum(II): Isolation, characterization, reactivity and TD-DFT study of the platinum(II) and platinum(IV) organometallates having [C,N,S] donor set." *J. Organomet. Chem.*, **2013**, 724, 147–154.
- ³⁸ (a) C. M. Anderson, M. Crespo, M. C. Jennings, A. J. Lough, G. Ferguson, y R. J. Puddephatt. "Competition between intramolecular oxidative addition and ortho metalation in organoplatinum(II) compounds: activation of aryl-halogen bonds." *Organometallics*, **1991**, 10, 2672–2679. (b) C. M. Anderson, M. Crespo, N. Kfoury, M. A. Weinstein, y J. M. Tanski. "Regioselective C–H Activation Preceded by C_{sp}²–C_{sp}³ Reductive Elimination from Cyclometalated Platinum(IV) Complexes." *Organometallics*, **2013**, 32, 4199–4207. (c) A. Caubet, C. López, X. Solans, y M. Font-Bardía. "Synthesis, characterisation and study of the first luminescent platinum(II) compound with a [C,N,S][–] terdentate ligand. X-ray crystal structure of [Pt{C₆H₄-CH=N-(C₆H₄-2-SMe)}Cl]." *J. Organomet. Chem.*, **2003**, 669, 164-171.

³⁹ E. K. van den Beuken, A. Meetsma, H. Kooijman, A. L. Spek, y B. L. Feringa. "New palladium, platinum and nickel complexes based on rigid phosphorus and nitrogen containing ligands." *Inorganica Chim. Acta*, **1997**, 264, 171-183.

⁴⁰ K. Umakoshi, T. Kojima, Y. H. Kim, M. Onishi, Y. Nakao, y S. Sakaki. "Deep Blue Mixed-Valent Pt^{III}Pt^{III}Pt^{II} Complex [Pt₃Br₂(μ-pz)₆] (pz=Pyrazolate) Showing Valence-Detrapping Behavior in Solution." *Chem Eur. J.*, **2006**, 12, 6521–6527. (a) R. Cini, F.P. Fanizzi, F.P. Intini, L. Maresca, y G. Natile, "Platinum Amides from Platinum Nitriles: X-ray Crystal Structures of the Unbridged Dinuclear Compounds Bis[bis 1-imino-1-hydroxy-2,2-dimethylpropane)dichloro-platinum(II)] and Bis[bis(1-imino-1-hydroxy-2,2-dimethyl-propane)(1-amino-1-oxo-2,2-dimethylpropane)-dichloroplatinum(II)]." *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 5123-5131. (b) A. Erxleben, I. Mutikainen, y B. Lippert. "Conversion of Acetonitrile into Acetamide in the Co-ordination Spheres of *cis*- and *trans*-M^{II}(amine)₂, (M = Pt or Pd). Solution and Crystal Structural Studies." *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, 1, 3667-3675. (c) R. Cini, P.A. Caputo, F.P. Intini, y Natile, G. "Mechanistic and Stereochemical Investigation of Imino Ethers Formed by Alcoholysis of Coordinated Nitriles: X-ray Crystal Structures of *cis*- and *trans* -Bis(1-imino-1-methoxy ethane)dichloroplatinum(II)" *Inorg. Chem.*, **1995**, 34, 1130-1137. (d) A. Erxleben, y B. Lippert. "First examples of polymeric mixed-metal (Pt-Ag) complexes containing single acetamidate bridges: *cis*-[(NH₃)₂Pt(NHCOMe)₂Ag]NO₃·4H₂O and *trans*-[(NH₃)₂Pt(NHCOMe)₂Ag]NO₃·1.5H₂O." *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1996**, 2329-2333. (e) R. Cini, F.P. Fanizzi, F.P. Intini, C. Pacifico, y G. Natile. "Platinum amides from platinum nitriles: X-ray crystal structure of *trans*-dichloro-bis (1-imino-1-hydroxy-2,2-dimethylpropane) platinum (II)." *Inorg. Chim. Acta*, **1997**, 264, 279-286. (f) R. Cini, A. Cavaglioni, F.P. Fanizzi, F.P. Intini, C. Pacifico, y G. Natile. "Synthesis and X-ray crystal structure of *trans*-dichloro(1-cyano-2,2-dimethylpropane)(1-imino-1-hydroxy-2,2-dimethylpropane)platinum(II)." *Polyhedron*, **1999**, 18, 1863-1868. (g) K. Uemura, K. Fukui, K. Yamasaki, K. Matsumoto, y M. Ebihara. "Synthesis of amidate-hanging platinum mononuclear complexes by base hydrolysis of nitrile complexes" *Inorg. Chim. Acta*, **2007**, 360, 2623-2630.

- ⁴¹ A. Erxleben, A. Albinati, y B. Lippert. "Heteronuclear Pt-Pd, Pt₂Cu and Pt₂Ni complexes with bridging acetamidate crystal structures and spectroscopic studies." *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1996**, 1823-1828.
- ⁴² S. Kim, P. D. Boyle, M. S. McCready, K. R. Pellarin, y R. J. Puddephatt, "Easy activation of the aryl-sulfur bond by platinum(II)." *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 6421-6423.
- ⁴³ (a) E. Poverenov, M. Gandelman, L. J. W. Shimon, H. Rozenberg, Y. Ben-David, y D. Milstein. "Pincer "Hemilabile" Effect. PCN Platinum(II) Complexes with Different Amine "Arm Length"" *Organometallics*, **2005**, 24, 1082-1090. (b) E. Poverenov, I. Efremenko, A. Frenkel, Y. Ben-David, L. J. W. Shimon, G. Leitun, L. Konstantinivski, J. M. L. Martin, y D. Milstein. "Evidence for a terminal Pt(IV)-oxo complex exhibiting diverse reactivity." *Nature* **2008**, 455, 1093-1096.
- ⁴⁴ (a) C. E. Housecroft, y A. G. Sharpe. "Inorganic Chemistry." 3rd ed., Pearson Education Limited, **2008**, Capítulo 7, p. 181. (b) A. F. Holleman, y E. Wiberg. "Inorganic Chemistry." 1st ed., Academic Press, **2001**, Capítulo 3, p. 217-221.
- ⁴⁵ M. A. Bennett, S. K. Bhargava, M. Ke, y A. C. Willis. "Complexes of platinum(II), platinum(IV), rhodium(III) and iridium(III) containing orthometallated triphenylphosphine." *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2000**, 20, 3537-3545.
- ⁴⁶ (a) D. Amarante, C. Cherian, y E. G. Megehee. "Synthesis and electronic characterization of mixed diimine ligand rhodium(III) complexes using a versatile triflate precursor." *Inorg. Chim. Acta*, **2017**, 461, 239-247. (b) G. Prado, M. B. Ibañez, A. Acosta, E. Chamorro, P. Hermosilla-Ibañez, G. Günther, N. Pizarro, y A. Vega. "Kinetics and Photophysical Behavior of the *P,N*-Rel Complex [*P,N*-{(C₆H₅)₂(C₅H₄N)PRe(CO)₃(O-O₃SCF₃)}]: A Directly Coordinated (and Labile) Triflate." *Polyhedron*, **2017**, 137, 222-230.
- ⁴⁷ I. Prat, A. Company, V. Postils, X. Ribas, L. Que, Jr., J. M. Luis, y M. Costas "The Mechanism of Stereospecific C-H Oxidation by Fe(Pytacn) Complexes: Bioinspired Non-Heme Iron Catalysts Containing *cis*-Labile Exchangeable Sites." *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 6724-6738.

- ⁴⁸ J. Castro, E. Manrique, M. Bravo, M. Vilanova, A. Benito, X. Fontrodona, M. Rodríguez, y I. Romero. "A family of manganese complexes containing heterocyclic-based ligands with cytotoxic properties." *J. Inorg. Biochem.* **2018**, 182, 124-132.
- ⁴⁹ D. H. Johnston, y D. F. Shriver. "Vibrational Study of the Trifluoromethanesulfonate Anion: Unambiguous Assignment of the Asymmetric Stretching Modes." *Inorg. Chem.*, **1993**, 32, 1045-1047.
- ⁵⁰ W. R. Dolbier, Jr. "Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists." 2nd ed., John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, **2016**, apartado 5.7, p. 158
- ⁵¹ M. Rivarolo, O. Improta, L. Magistri, M. Panizza, y A. Barbucci. "Thermo-economic analysis of a hydrogen production system by sodium borohydride (NaBH₄)." *Int. J. Hydrog. Energy*, **2018**, 43, 1606-1614.
- ⁵² L.G. Wade, Jr. "Organic Chemistry." 7th ed., Pearson Education, Prentice Hall. Vol. 1 section 10-11A, p. 451.
- ⁵³ (a) A. Neshat, H. R. Shahsavari, P. Mastroilli, S. Todisco, M. G. Haghighi, y B. Notash. "A Borane Platinum Complex Undergoing Reversible Hydride Migration in Solution." *Inorg. Chem.*, **2018**, 57, 1398-1407. (b) L. H. Gade, D. Hartmann, y H. Wadepohl. "Synthesis and Structural Characterization of Group 10 Metal Complexes Bearing an Amidodiphosphine Pincer Ligand." *Z. anorg. allg. Chem.*, **2018**, 644, 1011-1017.
- ⁵⁴ J. Ye, R. C. Cammarota, J. Xie, M. V. Vollmer, D. G. Truhlar, C. J. Cramer, C. C Lu, y L. Gagliardi. "Rationalizing the Reactivity of Bimetallic Molecular Catalysts for CO₂ Hydrogenation." *ACS Catal.*, **2018**, 8, 4955-4968.
- ⁵⁵ N. P. N. Wellala, J. D. Luebking, J. A. Krause, y H. Guan. "Roles of Hydrogen Bonding in Proton Transfer to $\kappa^P, \kappa^N, \kappa^P$ -N(CH₂CH₂PiPr₂)₂-Ligated Nickel Pincer Complexes." *ACS Omega*, **2018**, 3, 4986-5001.

Capítulo 4

Estudio de propiedades antitumorales de
complejos de platino

Cáncer, tumor maligno o neoplasia maligna son términos genéricos para referirse a un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo, cuya característica común es la rápida multiplicación de células malignas, que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo, propagándose a otros órganos en un proceso que se denomina metástasis.

El cáncer afecta anualmente a unos 32 millones de pacientes, siendo una de las primeras causas de muerte a nivel mundial. En concreto, en 2012 se le atribuyeron 8.2 millones de muertes,¹ ascendiendo a 8.8 millones en 2015,² lo que supone casi una de cada seis defunciones en el mundo. Además, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el número de nuevos casos de este trastorno seguirá aumentando, pudiendo incrementarse en un 70% en los próximos 20 años. Estas previsiones contrastan con las grandes sumas de dinero que se invierten en investigación para frenar esta enfermedad, alcanzando 163353 artículos de investigación publicados en el año 2017 relacionados con el cáncer.³

Un hecho fundamental que dificulta la detección y el tratamiento de esta enfermedad es que no se trata de un solo trastorno, sino que hay más de 100 tipos de cáncer, cada uno con síntomas distintos y formas de diagnóstico y tratamiento únicos.⁴ De todos estos tipos, el cáncer de pulmón es el que causa más afectación y número de muertes a nivel mundial (figura 4.1), por lo que es el más preocupante hoy en día.

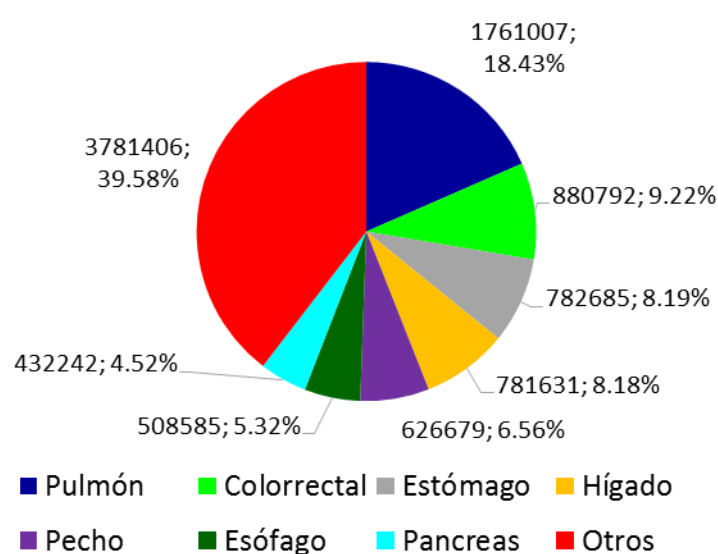


Figura 4.1. Estimación del número de muertes por cáncer en 2018, según la OMS.²

4.1 Causas y tratamiento del cáncer

El cáncer se produce por la transformación de células normales en células tumorales, en un proceso de varias etapas que suele basarse en la progresión de una lesión precancerosa a un tumor maligno. Esta alteración es el resultado de la interacción entre los factores genéticos del paciente y varios agentes externos como las radiaciones ultravioletas e ionizantes, los carcinógenos químicos como el amianto, los componentes del humo de tabaco, los contaminantes presentes en los alimentos, y determinados virus, bacterias y parásitos.⁵

Las posibilidades de curación de determinados tipos de cáncer, cuando se detectan en etapas iniciales de la enfermedad, son elevadas. De hecho, algunos de los tipos de cáncer más frecuentes, como el de mama, el cervicouterino, el bucal o el colorrectal, ponen de manifiesto la relación entre una detección temprana y la curación de la enfermedad. Asimismo, las tasas de curación de otros tipos de cáncer, como las leucemias y los linfomas infantiles, también son elevadas si se tratan adecuadamente, a pesar de que las células cancerosas se hayan diseminado a otras partes del organismo.^{1, 2}

Por otra parte, el correcto diagnóstico del cáncer en fases tempranas es esencial para poder prescribir un tratamiento adecuado y eficaz. Cada tipo de cáncer requiere un protocolo específico que puede abarcar una o más modalidades, tales como la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia. Por lo que respecta a la quimioterapia, existe una amplia variedad de agentes antineoplásicos^{4,6} cuya combinación varía en función del tumor y del paciente al que se le realiza el tratamiento. En concreto, los complejos cisplatino, carboplatino y oxalilplatino (figura 4.2) se encuentran entre los fármacos que más ampliamente están siendo utilizados, en forma de disoluciones que se administran por vía intravenosa^{4,6} con concentraciones que van desde 1 mg/mL a 10 mg/mL en función del tratamiento. Sin embargo, estos tratamientos debilitan en gran medida a los pacientes, por lo que solo se pueden realizar una vez cada 3-4 semanas y requieren de un control periódico estricto de la analítica del paciente.

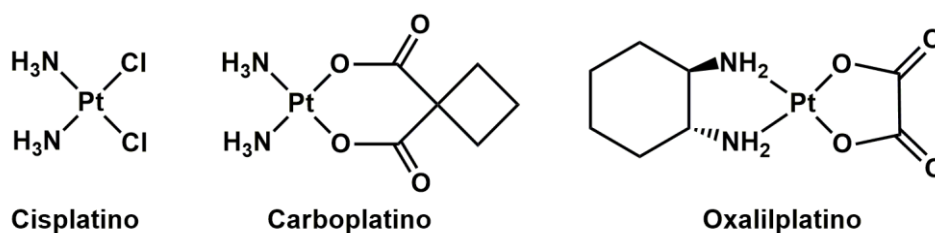


Figura 4.2. Fármacos de platino ampliamente utilizados.

4.2 Cisplatino y análogos

Los complejos de platino citados anteriormente son algunos de los complejos que lideran la lucha contra el cáncer. El cisplatino y el carboplatino son particularmente efectivos en el tratamiento de tumores de testículos, ovarios, cuello de útero, vejiga, cabeza y cuello, mientras que el oxaliplatino exhibe una alta eficacia en cáncer colorrectal.⁷ Sin embargo, el éxito de estos medicamentos está limitado por sus fuertes efectos adversos como su neurotoxicidad, ototoxicidad (alteraciones auditivas), nefrotoxicidad (toxicidad sobre los riñones) en el caso del cisplatino, mielosupresión (supresión de la actividad de la medula ósea) que conlleva fuertes anemias en el caso del carboplatino, y neuropatía periférica (daño al sistema nervioso periférico) con el oxaliplatino.⁸ Además, algunos tumores presentan una resistencia inherente a estos fármacos, mientras que otros la han desarrollado⁹ después del tratamiento inicial debido a la acumulación de estos complejos en las células, a una mayor tolerancia a los aductos de platino con el ADN y su reparación tras los daños ocasionados por el fármaco, e incluso a una mayor presencia de biomoléculas como el glutatión y las metalotioneínas con capacidad para desactivar los derivados de platino.¹⁰ Las deficiencias de estos fármacos convencionales han provocado que se continúe en la actualidad con la investigación en nuevos complejos de platino. Algunos han sido aprobados en algunos países como por ejemplo el nedaplatino en Japón, lobaplatino en China, y heptaplatino en Corea del Sur (figura 4.3).¹¹

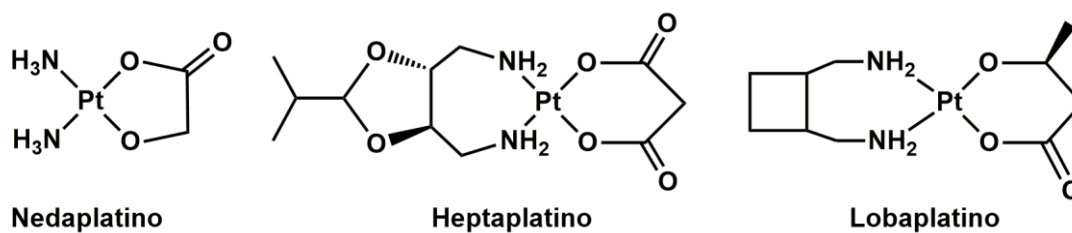


Figura 4.3. Nuevos fármacos de platino aprobados para su aplicación en tratamientos contra el cáncer.

Estos compuestos que contienen ligandos aniónicos o dianiónicos quelantes, malos grupos salientes, se han desarrollado en busca de que los procesos de hidrólisis que tienen lugar en el medio celular no sean demasiado rápidos como sucede con los ligandos cloruro.¹¹ El inconveniente de que la hidrólisis sea rápida radica en que se generan aquo especies de platino (II) que pueden enlazarse fácilmente a biomoléculas como el glutatión, metalotioneínas o proteínas que contienen átomos de azufre con capacidad dadora de densidad electrónica, impidiendo que el átomo de platino pueda formar aductos con las bases nitrogenadas del ADN. Así, se busca que haya grupos que permanezcan unidos al platino y que lo transporten hasta el ADN celular.

Además, de estos tres complejos ya aprobados para su uso hay otros en avanzadas fases de ensayos clínicos para su posible aplicación frente a diversos tumores (figura 4.4).¹⁰ Hay varios aspectos comparables entre estos complejos y los análogos que ya están en uso. El aroplatino, el cicloplatam y el SM-11355 presentan grupos carboxilato con cadenas alquílicas variables, pero a diferencia de sus predecesores estos ligandos son monodentados. Otra variable se presenta en forma de ligando de tipo amino en forma quelato como es el caso del aroplatino, el SM-11355, y el fosfaplatino. También se ha estudiado introducir especies de platino (IV) como el satraplatino o especies que presentan cadenas de átomos de platino como el BBR3464. De todos estos complejos, el más parecido a los ya existentes es el picoplatino, que con respecto al cisplatino presenta un ligando de tipo piridina en sustitución de un amino. La sustitución de uno o los dos ligandos transportadores de tipo amino en el cisplatino por otros más voluminosos modifica la estructura y por tanto, las propiedades de los aductos que se forman entre el platino y el ADN, como ocurre con el picoplatino. Así, El ligando 2-picolina, no lábil y estéricamente más

voluminoso, previene el ataque de especies nucleofílicas, presentes en el medio celular, sobre el centro de platino, produciendo una hidrólisis más lenta en comparación con el cisplatino.¹² Adicionalmente al estudio de la velocidad de hidrólisis, se han desarrollado estudios de resonancia magnética nuclear para la reacción del picoplatino con algunos fragmentos concretos de ADN, demostrándose que la unión es altamente selectiva, lo que le genera actividad frente a un amplio rango de células cancerígenas con resistencia adquirida al cisplatino y al oxalilplatino.¹³

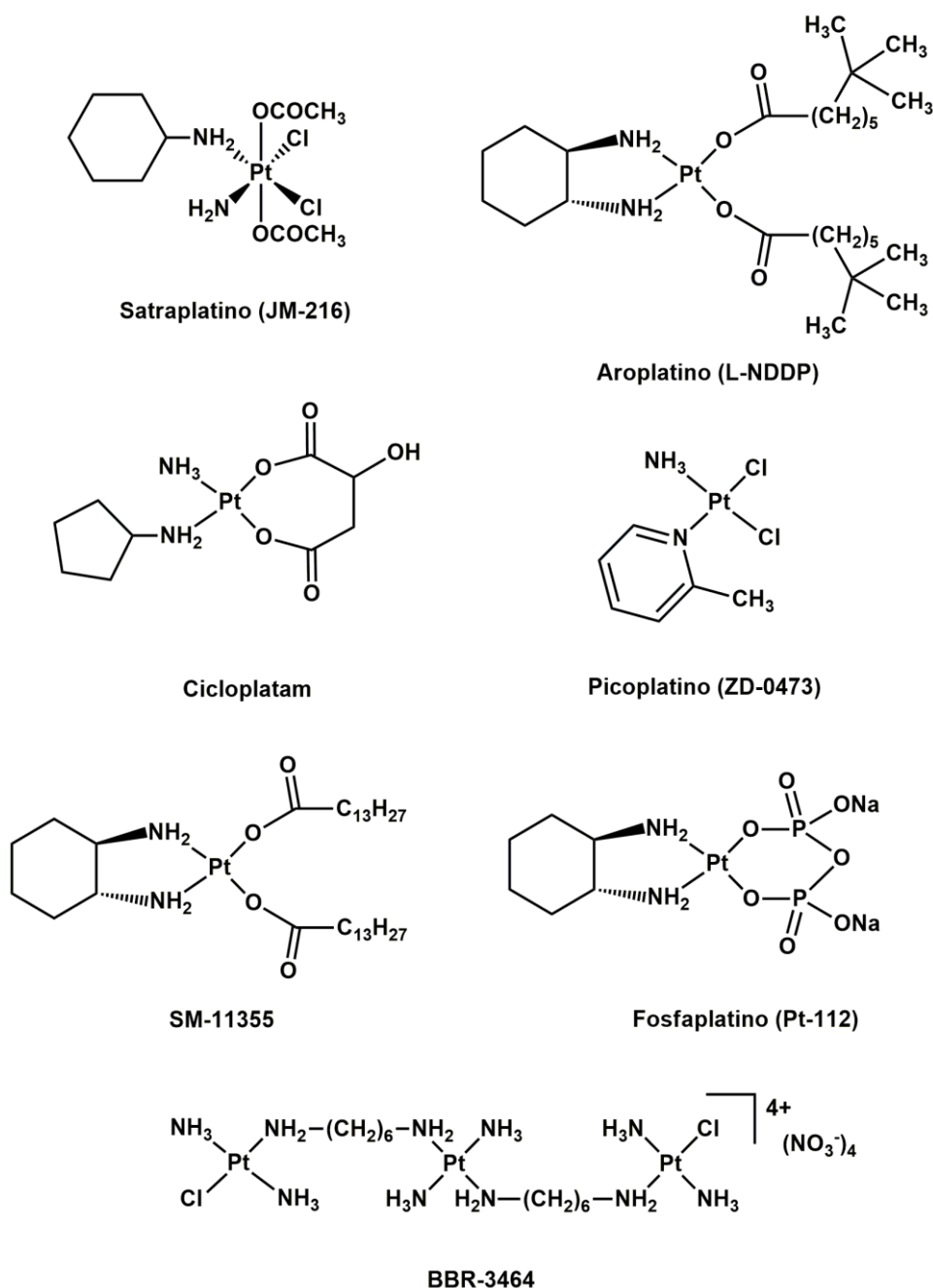


Figura 4.4. Fármacos de platino en fase de pruebas.¹¹

4.3 Mecanismo de actuación de los complejos de platino

La investigación en busca de nuevos complejos de platino que disminuyeran los efectos adversos ha promovido un gran desarrollo de los estudios dirigidos a conocer el mecanismo de actuación de estas especies. Así, se ha determinado que estos fármacos se unen al ADN mediante diferentes modos de coordinación, siendo el principal por enlaces directos entre el átomo de platino y los átomos de nitrógeno de las bases nitrogenadas que constituyen el ADN.¹⁴ Sin embargo, estos sistemas metálicos también pueden interactuar con el ADN a través de interacciones electroestáticas entre los metales con carga positiva y los grupos fosfato del ADN,¹⁵ interacciones intermoleculares como los enlaces de hidrógeno y las fuerzas de van der Waals,¹¹ e incluso se han observado comúnmente interacciones de tipo π entre grupos aromáticos que se intercalan entre pares de bases nitrogenadas de la doble hélice de ADN.¹⁶ Así, se han desarrollado complejos metálicos con ligandos con grupos aromáticos como la piridina,¹¹ la bipyridina,¹⁷ y la 8-hidroxiquinolina,¹⁸ que pueden desarrollar una doble función. Por una parte, estos complejos se pueden intercalar entre las bases del ADN, mientras que por otra el metal se coordina directamente a los átomos nitrógeno dadores de dichas bases. Además, se ha descrito que modificaciones en la posición y tipos de grupos funcionales en estos ligandos provocan efectos en la actividad biológica y la afinidad al ADN.¹⁹

4.4 Diseño racional de complejos de platino

Ya se ha comentado que los complejos clásicos de platino que se aplican actualmente como agentes antitumorales presentan fuertes efectos secundarios y las células cancerígenas muestran frecuentemente resistencia a ellos, ya sea intrínseca o adquirida. A esto hay que añadir la imposibilidad para suministrarlos de forma oral, lo que condiciona los tratamientos y la calidad de vida de los pacientes.

Para intentar mejorar estas deficiencias se han seguido desarrollando especies que, aunque mejoran en parte a los complejos que ya están en uso, siguen presentando importantes efectos secundarios. Además, no han conseguido acabar con la resistencia de las células cancerosas, lo que provoca que la administración de estos fármacos en los tratamientos oncológicos prolongados no sea eficaz.²⁰ Desde hace

unos años, se intenta paliar la resistencia a los fármacos con tratamientos combinados de diferentes agentes antitumorales con estructura y mecanismos de actuación diferentes, por ejemplo, taxol (especie orgánica de gran tamaño) combinado junto con oxalilplatino o fluorouracilo (derivado del uracilo, base nitrogenada del ARN) con cisplatino.²¹ Sin embargo, la resistencia frente a los complejos de platino, debida a múltiples mecanismos, obliga al desarrollo de nuevos fármacos de este tipo que puedan ir dirigidos a centros moleculares inexplorados, y con distintos mecanismos de actuación. Con este objetivo, la investigación en el campo de las medicinas basadas en platino es intensa y abundante, con un amplio espectro de resultados que permiten establecer una serie de pautas a la hora de diseñar fármacos novedosos.^{10,11}

El primer aspecto a considerar es la necesidad de que los complejos interactúen con biomoléculas como el ADN o ARN, y que esta interacción sea selectiva para evitar algunos de los mecanismos de resistencia más importantes, como la captación de las especies de platino por proteínas como las metalotioneínas o moléculas como el glutatión. Con este fin es conveniente la incorporación de ligandos voluminosos o estéricamente impedidos que protejan al platino de los átomos de azufre de dichas biomoléculas intercedentes. Los ligandos que cumplen esta función son denominados transportadores porque se mantienen unidos al platino en todo su viaje por el medio celular. Estos ligandos suelen ser especies de tipo amino o fosfano con enlaces fuertes con el centro metálico y que, además, pueden establecer interacciones con alguna parte del ADN, ya sea por enlaces de hidrógeno²² o por interacciones de tipo π - π .¹⁶ Debido a esto, su estructura también afecta a la citotoxicidad, por lo que su elección cobra especial relevancia. Así, se ha tratado de ampliar la variedad de estos ligandos, destacando especialmente la búsqueda de especies capaces de formar anillos ciclometalados con el átomo platino.

En segundo lugar, hay que tener en cuenta las denominadas propiedades fármaco-cinéticas que engloban los procesos de transporte por el medio celular, y la estabilidad del agente anticancerígeno hasta alcanzar su diana específica. En ese aspecto, los ligandos lábiles, que se intercambian en los procesos de hidrólisis en el medio celular, son una de las claves que condicionan en gran medida dichas propiedades. La selección de estos ligandos se encuentra en un equilibrio entre

especies inertes, que no permitirían la interacción del platino con el ADN, y sustratos muy lábiles, que causarían la hidrólisis en pocos segundos con la consiguiente pérdida de gran parte de la dosis del fármaco antes de llegar a su destino. Así, los ligandos que demuestran una actividad moderada hacia el proceso de hidrólisis suelen ser especies de tipo carboxilato o halógenos como el cloruro y bromuro. Aparte de los ligandos lábiles, está cobrando fuerza la hipótesis de utilizar especies de platino (IV), más inertes cinéticamente, como precursores de las especies de platino (II), más activas a la hora de formar aductos con el ADN. Esto además permitiría avanzar en el campo de la dosificación por vía oral, con un diseñado altamente enfocado sobre los ligandos que ocuparían las posiciones axiales en los complejos octaédricos de platino (IV).²³

Por último, la solubilidad de los complejos es otro de los puntos clave a la hora de su diseño. Esta propiedad condiciona el método con el que se aplica el tratamiento y la dosis que se puede administrar, pero, a la par, ha de asegurar el correcto transporte del fármaco tanto por la sangre como a través de las membranas lipídicas celulares, por lo que se ha de establecer un balance entre hidrofilia y lipofilia. El citado equilibrio se ha de conseguir con todos los ligandos que forman el complejo, de forma que tuviera una solubilidad similar en agua y en disolventes lipídicos.²⁴ Este factor se puede modular mediante la incorporación en los ligandos simultáneamente de especies polares capaces de establecer enlaces de hidrógeno²² y de las cadenas alifáticas de forma y longitud variable que aseguren el paso de la membrana por difusión pasiva.

Por todas estas razones, la síntesis de nuevos fármacos ha de estar orientada de forma racional para satisfacer estas necesidades de forma global y simultánea. Esto se ha de conseguir a pesar del desconocimiento sobre todos los mecanismos de resistencia a los fármacos de platino, y de la dificultad de predecir el comportamiento de los complejos *in vivo* a partir de los resultados *in vitro*. Además, sería deseable conseguir selectividad frente a las células sanas del mismo tejido, con el claro propósito de reducir los efectos adversos, y conseguir fármacos más específicos frente a las células tumorales que afectan a los diferentes órganos.

4.5 Complejos para el estudio frente a células cancerígenas

Una vez analizadas las propiedades a tener en cuenta en el diseño, así como los precedentes en este campo de investigación, se decidió utilizar dos familias diferenciadas de complejos de platino con las que realizar ensayos de citotoxicidad: complejos de tipo amidato, y *pincer* PNC.

4.5.1 Complejos de tipo amidato

En el capítulo uno y dos se describe la preparación complejos de coordinación con carácter más clásico, basados en la presencia de ligandos de tipo amidato. Estos ligandos actuarían como especies transportadoras del átomo de platino, y a la par podrían interaccionar con el ADN gracias a su grupo funcional de tipo amida. Además, en el caso de que contengan anillos aromáticos también podrían llegar a establecer interacciones de tipo π - π . Teniendo en cuenta que se puedan formar estas interacciones se han sintetizado diferentes complejos con variaciones en la cadena orgánica que permitan modificar el tamaño, la polaridad y la distribución electrónica del anillo aromático (figura 4.5). El complejo **2b** (propionitrilo) con un pequeño fragmento orgánico contrastaría con las especies con anillos aromáticos como los complejos **2a**, **2e**, **2f** y en especial el complejo **2d** con su grupo *terc*-butilo en el extremo del anillo aromático. Los complejos **2**, a su vez, presentan diferentes grados de lipofilia y en consecuencia de solubilidad en disolventes polares, lo que permitirá valorar la influencia de dichos factores en la actividad antitumoral. Todos estos complejos completan su esfera de coordinación con un ligando cloruro y un ligando agua difícil de sustituir a causa de la fortaleza de los enlaces de hidrógeno que establecen con los ligandos amidato, conformando en total un complejo aniónico.

Por otro lado, y tomando como base estos complejos se han preparado especies neutras con ligandos de tipo fosfano y piridina, ya presentes en otras moléculas que han demostrado buena capacidad antitumoral²⁵ y que a la par pudieran aportar una mayor lipofilia a los complejos. Desafortunadamente, estos complejos, descritos en el capítulo dos, no son solubles en ningún disolvente biocompatible con la única excepción del complejo **9**, que presenta los ligandos de tipo amidato en

disposición *cis*. Esta falta de solubilidad reduce el estudio de las propiedades antitumorales de este grupo de complejos a la especie **9**.

De acuerdo con esta línea de trabajo, y buscando diferentes grupos que contribuyan a la solubilidad de los complejos, se procedió a la sustitución de la molécula de agua por ligandos de tipo amina (**5**), que han formado parte de complejos de platino con demostrada actividad antitumoral.²⁶ Con estos ligandos se dispone de complejos aniónicos que mantienen los ligandos amidato, cloruro y el correspondiente ligando amino, constituyendo un conjunto de especies con tres ligandos transportadores y un solo ligando saliente, lo que permite reducir las interacciones del átomo de platino con biomoléculas que lo desactiven.

Por otra parte, también se ha tratado de comprobar la efectividad de los complejos de platino (IV) con ligandos amidato. Para ello, a partir del complejo **2a** se llevó a cabo su oxidación con los halógenos cloro, bromo, y yodo (procesos descritos en el capítulo dos) escogiendo estos dos últimos para realizar los ensayos de crecimiento celular.

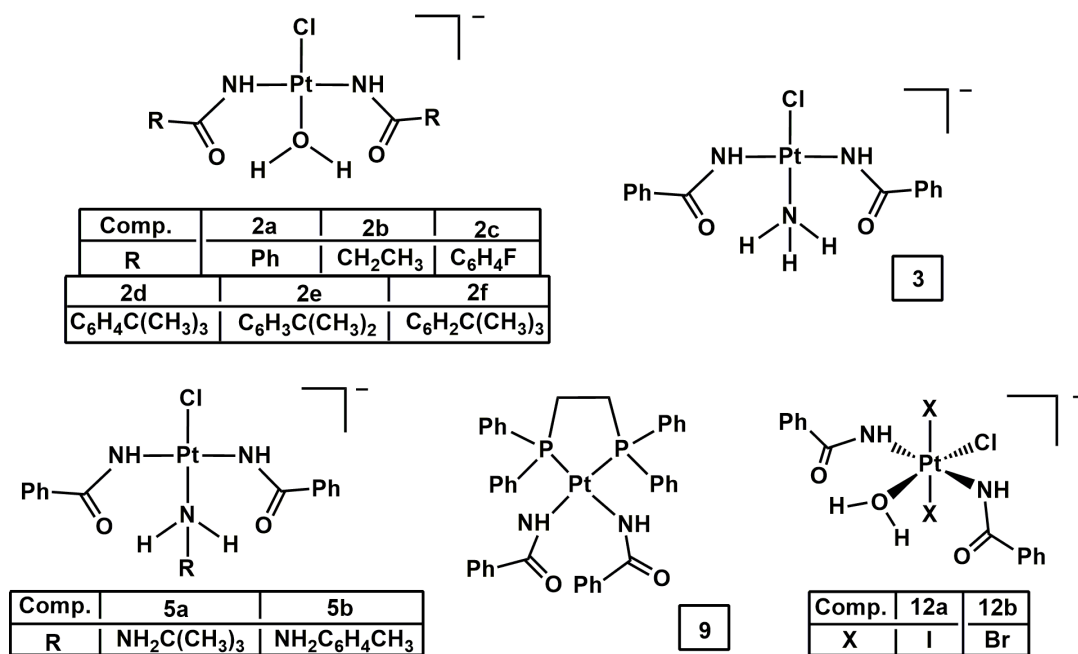


Figura 4.5. Complejos de tipo amidato

4.5.2 Complejos de tipo *pincer*

Los ligandos *pincer* son unos buenos ligandos transportadores del átomo de platino ya que con su tamaño y forma suelen proteger al platino de los ataques de biomoléculas que inactivan a los fármacos.^{11,27} Además, la presencia de anillos aromáticos propicia la formación de interacciones de tipo π - π con las bases nitrogenadas del ADN. Puesto que el complejo [Pt(NHCOPh)(P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] (**14**), que contiene el ligando amidato como ligando auxiliar, resultó completamente insoluble, se transformó dicho ligando en un grupo benzoiminol (**15a**), y benzoiminoéter (**15b**) (figura 4.6), ligandos que habían resultado efectivos en otros complejos de platino anteriormente ensayados por Natile y colaboradores.²⁸ Para estudiar el efecto de los ligandos auxiliares en los complejos *pincer* se obtuvieron complejos con ligandos bromuro (**17a**), cloruro (**17b**), nitrilos (**18b** y **19b**), trifenilfosfano (**18a**), y el anión triflato (**20**) como un ligando especialmente lábil. Para descartar la contribución antitumoral del contraión en los complejos catiónicos se prepararon los complejos con dos aniones diferentes: BF₄⁻, y ClO₄⁻. Además, como disponíamos de complejos amidato aniónicos mientras que los que contenían el grupo *pincer* eran neutros o catiónicos, se prepararon complejos *pincer* aniónicos (**21a**) para evaluar la influencia de la carga del complejo con la actividad anticancerígena. Finalmente, junto con los complejos *pincer* se ha estudiado el efecto de dos complejos de tipo quelato, con ligandos auxiliares bromuro (**16a**) y cloruro (**16b**), para comprobar la influencia de presentar uno o dos ligandos salientes en estos complejos.

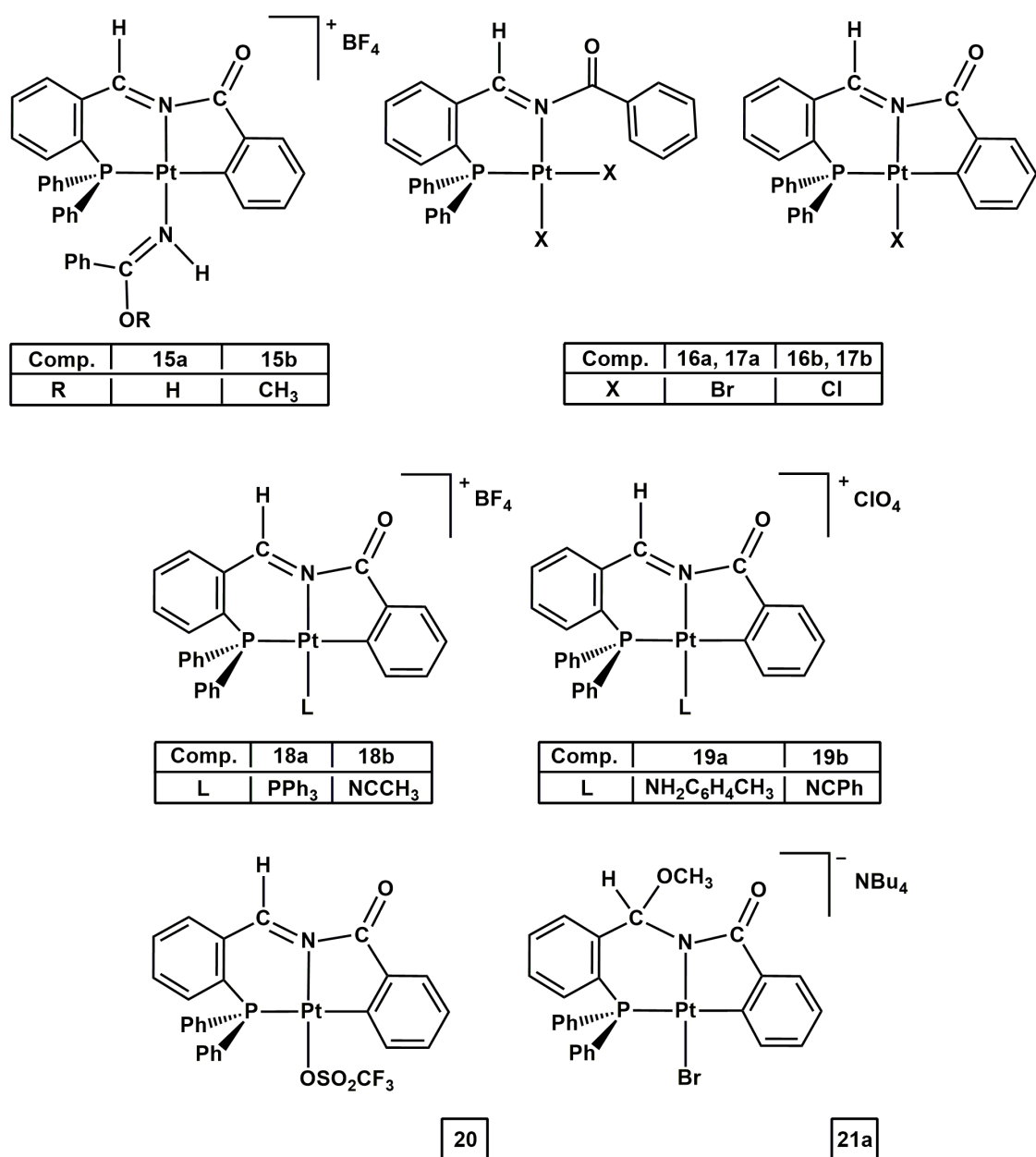


Figura 4.6. Complejos de tipo pincer y quelato.

4.6 Estudio de citotoxicidad mediante ensayos MTT

La citotoxicidad se define como la alteración de las funciones celulares básicas que provoca un daño detectable, que pone en riesgo la proliferación celular, así como la supervivencia de las células afectadas. La mayor parte de los complejos presentados en esta memoria presenta la solubilidad mínima y la estabilidad necesarias para llevar a cabo estudios de citotoxicidad mediante experimentos de inhibición del crecimiento celular *in vitro*. De entre los métodos existentes, se ha escogido el método “MTT”²⁹ e inicialmente la línea celular elegida para este análisis fue la “HeLa”. Tras finalizar el

análisis con estas células se llevó a cabo el mismo estudio para las células “Jurkat” con una selección de complejos atendiendo a sus características químicas y a los resultados obtenidos previamente frente a las células HeLa.

El método utilizado consiste en la incubación de células en presencia de concentraciones conocidas de fármaco, y tras el tiempo de incubación establecido se lleva a cabo la adición de bromuro de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difeniltetrazólico (MTT). Una vez añadido dicho reactivo se produce su reducción metabólica por acción de la enzima mitocondrial succinato-deshidrogenasa, provocando un cambio de color, de amarillo (MTT) a azul (forma reducida, formazán). Este cambio de color permite determinar la cantidad de células vivas y en buen estado ya que la formación de cristales de formazán es proporcional a la cantidad de células viables. Para poder realizar un análisis cuantitativo se disuelven los cristales de formazán en DMSO y se analizan mediante espectrofotometría. Los resultados de absorbancia obtenidos son referenciados frente a un control, basado en la acción del disolvente (DMSO) frente a las células y, con ello, mediante un ajuste no lineal de la curva generada con las absorbancias frente a las concentraciones de fármaco se obtiene el valor de la concentración que reduce el crecimiento celular a la mitad (IC_{50}). Para considerar que un complejo tiene propiedades antiproliferativas de interés este valor debería corresponder con una baja concentración de complejo, aunque es variable para cada tipo de línea celular.

4.6.1 Ensayo MTT con células de tipo HeLa

Las células de tipo HeLa (cáncer cervico-uterino) son un tipo concreto de células pertenecientes al linaje celular humano más antiguo y utilizado con gran frecuencia en la investigación científica.³⁰ Este tipo de cáncer es uno de los que mayores afecciones provoca a la población femenina, y su estudio no sólo es importante por ello, sino que es de gran utilidad para la criba de fármacos con el fin de reducir los ensayos con otras líneas celulares más costosas. Además, tiene la ventaja de que el trabajo con estas células se ve favorecido por su buena adherencia a las placas de crecimiento celular. Con todo esto, los trabajos de investigación en busca de complejos activos frente a estas células son numerosos,^{26b,31} y están en progresión constante.

Los primeros ensayos con estas células se realizaron con los complejos **2a-2f** a 24 y 48 horas de tiempo de incubación. Tras este primer experimento se decidió establecer 24 horas como el tiempo de incubación adecuado ya que el valor de IC₅₀ de dichos complejos no se reducía de forma significativa a partir de las 24 horas. Una vez establecido el tiempo de incubación se ensayaron aquellos complejos que mostraban la solubilidad necesaria en DMSO a 24 horas. Los resultados de IC₅₀ se recogen en las tablas 4.1, y 4.2. La comparación gráfica se muestra en las figuras 4.7, y 4.8, donde los peores resultados se muestran de color rojo, los intermedios en azul, y los mejores en color verde.

En la primera familia de complejos se obtienen resultados muy diversos, lo que demuestra la relevancia de la cadena orgánica del ligando amidato en los resultados. Destacan especialmente los complejos **2d**, y **2e** de los que se requieren concentraciones muy bajas (0.46 µM y 2.44 µM, respectivamente) para llegar a reducir al 50% la cantidad de células cancerígenas respecto a los ensayos de control de crecimiento. Este importante resultado podría estar relacionado con la presencia de grupos metilo como sustituyentes del anillo aromático, los cuales aumentarían la lipofilia de los ligandos amidato

En cuanto a las especies sintetizadas a través de reacciones de sustitución a partir del complejo **2a**, únicamente los complejos **5a** y **5b**, presentan resultados destacables (3.76 µM y 2.98 µM, respectivamente). En estos dos complejos el ligando acua se ha sustituido por dos aminas primarias, que presentan un volumen considerable y grupos metilo ocupando las posiciones terminales, lo que parece estar ligado con una mayor actividad antitumoral. Los complejos de platino (IV), **12a** y **12b**, obtenidos por oxidación del complejo **2a** muestran mejor actividad citotóxica (15.56 µM y 15.94 µM, respectivamente) que su precursor **2a** (47.22 µM), pero no lo suficiente como para incluirlos en las siguientes etapas de los estudios de citotoxicidad.

Tabla 4.1. Valores de IC₅₀ de los complejos amidato ensayados por el método MTT a 24 horas con células de tipo HeLa en tres ensayos independientes.

Complejo	Concentración IC ₅₀ (μM)	Desviación estándar relativa	Porcentaje desviación estándar relativa (%)
2a	47.22	0.13	0.3
2b	52.22	0.16	0.3
2c	6.11	0.10	1.7
2d	0.46	0.01	1.4
2e	2.44	0.12	5.1
2f	12.00	0.06	0.5
3	17.59	0.17	1.0
5a	3.76	0.07	1.8
5b	2.98	0.13	4.4
9	18.06	0.05	0.3
12a	15.56	0.06	0.4
12b	15.94	0.11	0.7

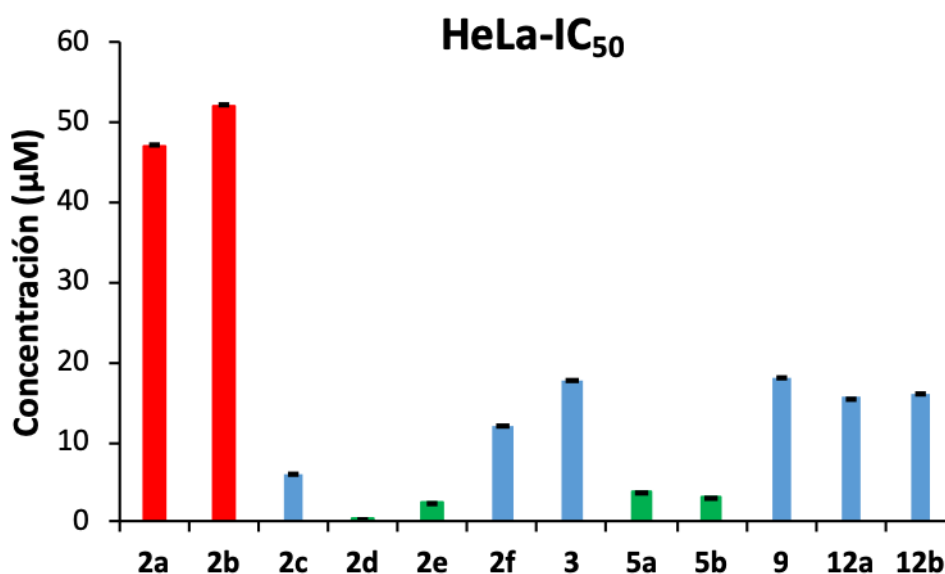


Figura 4.7. Gráfica de barras comparativa entre las diferentes concentraciones necesarias para conseguir el 50% de crecimiento celular (IC₅₀) (media ± SD) en ensayos MTT a 24 horas con células de tipo HeLa con complejos amidato en tres ensayos independientes.

Por otro lado, la familia de complejos *pincer* y quelato ha generado, de forma general, resultados más prometedores. Se han estudiado complejos *pincer* neutros, aniónicos y catiónicos que han mostrado elevada actividad antiproliferativa. Dentro de los complejos *pincer* catiónicos hay algunos con los que se han conseguido muy buenos valores de IC₅₀ (0.29 μM (**15b**) y 0.54 μM (**19a**), mientras que otros complejos

catiónicos han generado valores de IC_{50} valores significativamente mayores, 2.49 μM (**18b**), o 6.87 μM (**19b**). En estas especies catiónicas, los complejos **15a**, **15b**, **18a** y **18b** contienen como contraión BF_4^- , mientras que **19a** y **19b** incluyen ClO_4^- , por lo que las diferencias de actividad antiproliferativa no se pueden achacar al contraión, ni se puede establecer una influencia directa entre la actividad citotóxica y el carácter catiónico del complejo.

Por otra parte, resulta destacable que las dos especies de tipo quelato presentan muy buena actividad citotóxica y similar entre ambos complejos **16a**, y **16b** (1.15 μM y 1.11 μM , respectivamente), mientras que los dos complejos *pincer* análogos, **17a** y **17b**, presentan entre sí diferencias de actividad significativas (3.05 μM y 0.22 μM , respectivamente). Continuando con el análisis de los resultados, es relevante que el complejo **20**, no muestra un alto grado de actividad citotóxica (7.18 μM) en relación a los otros complejos con el ligando *pincer* PNC. A este hecho hay que añadir que complejos como el **15b** con un grupo benzoiminoéter o el **19a** con *p*-toluidina sí que presentan una toxicidad elevada, por lo que los grupos más lipofílicos pueden conllevar un aumento de la actividad antitumoral.

Tabla 4.2. Valores de IC_{50} de los complejos *pincer* y quelato ensayados por el método MTT a 24 horas con células de tipo HeLa en tres ensayos independientes.

Complejo	Concentración IC_{50} (μM)	Desviación estándar relativa	Porcentaje desviación estándar relativa (%)
15a	2.44	0.05	2.0
15b	0.29	0.04	13.9
16a	1.15	0.04	3.8
16b	1.11	0.04	3.7
17a	3.05	0.10	3.3
17b	0.22	0.03	11.6
18a	1.03	0.01	1.4
18b	2.49	0.03	1.2
19a	0.54	0.03	5.9
19b	6.87	0.12	1.7
20	7.18	0.16	2.2
21a	0.68	0.03	3.7

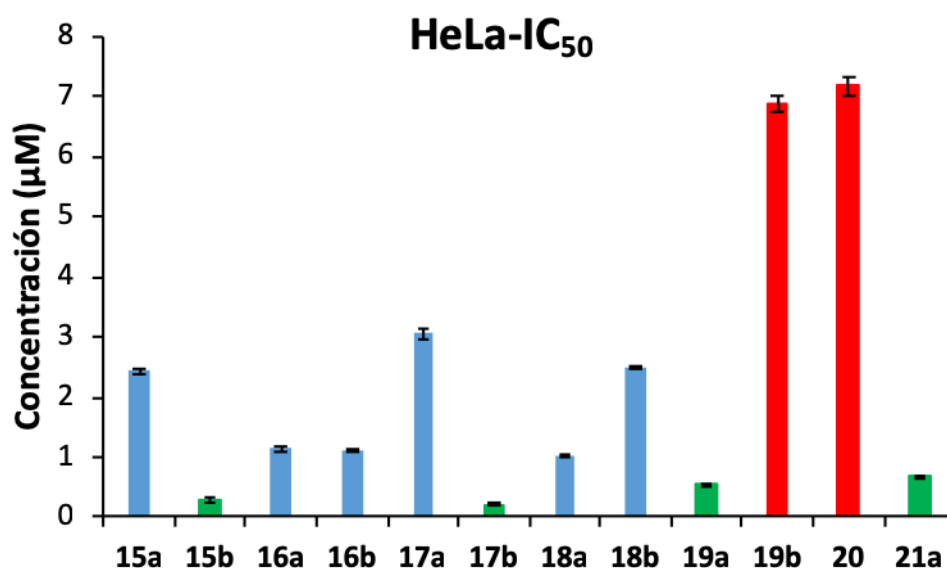


Figura 4.8. Gráfica de barras comparativa entre las diferentes concentraciones necesarias para conseguir el 50% de crecimiento celular (IC_{50}) (media \pm SD) en ensayos MTT a 24 horas con células de tipo HeLa con complejos pincer y quelato en tres ensayos independientes.

Con todos estos resultados se procede a seleccionar los complejos con los que reproducir estos mismos ensayos con células de tipo Jurkat. De la primera familia de complejos se selecciona los dos más activos, los complejos **2d**, y **2e**. De la segunda familia se establece una selección más amplia debido a los buenos resultados generados con las células HeLa. Se selecciona el complejo aniónico **21a**, los dos complejos de tipo quelato (**16a** y **16b**), ambos con resultados similares, y sus análogos en forma *pincer*. Dentro de las especies catiónicas se escoge el complejo **15b** frente al **15a**, y el complejo que contiene el ligando acetonitrilo **18b** frente al que tiene el benzonitrilo **19b**, y además, el complejo **19a** como pincer catiónico con el contraión ClO_4^- . Por último, se escogió el complejo **18a** para comprobar el comportamiento de un complejo con un ligando fosfano, y el **20** porque a pesar de no ser el mejor frente a células HeLa se intentará comprobar si reduce la actividad antitumoral o se descarta que su mayor hidrofilia sea de interés para estos ensayos.

4.6.2 Ensayo MTT con células de tipo Jurkat-T

Las células Jurkat son una línea celular inmortalizada de linfocitos T obtenida de la sangre periférica de un niño con leucemia linfocítica aguda. Esta línea celular fue establecida a finales de los años 70 para poder llevar a cabo estudios sobre ella.³² La leucemia comprende un grupo de enfermedades malignas³³ de la médula ósea (cáncer hematológico) que provoca un aumento descontrolado de leucocitos en la misma. La especial gravedad de este tipo de cáncer radica en dos causas fundamentales. La primera de ellas es la capacidad que tienen estas células cancerosas para propagarse al torrente sanguíneo y a los ganglios linfáticos, llegando a alcanzar fácilmente al cerebro y a la médula espinal (sistema nervioso central). La segunda de estas causas se basa en que las células cancerígenas impiden que se produzcan glóbulos rojos, plaquetas y glóbulos blancos maduros (leucocitos) saludables, con lo que cualquier otra enfermedad, por leve que sea, puede desencadenar la muerte de las personas con leucemia.

La línea celular de linfocitos T leucémicos Jurkat (clon E6.1) presenta mutaciones en los genes p53,³⁴ Bak y Bax.³⁵ Las proteínas Bax y Bak pertenecen a una familia de proteínas denominada Bcl-2, cuyos miembros son claves en la liberación de factores anti- y pro- apoptóticos necesarios para que se desarrolle la vía intrínseca de muerte celular por apoptosis.³⁶ Tal es su relevancia que la deficiencia de estos componentes, necesarios para el proceso de muerte celular, está relacionada con la resistencia a los tratamientos antitumorales convencionales,³⁷ y quizás por ello podrían ser especialmente resistentes a nuestros complejos basados en platino (II).

El primer paso de este estudio consiste en comprobar si la actividad citotóxica de estos complejos es lo suficientemente elevada. Para ello se realiza el test MTT, cuyos resultados se resumen en la tabla 4.3 y se representan en la figura 4.9. Como se puede comprobar, los dos complejos con ligandos amidato seleccionados, **2d** y **2e**, presentan buena actividad citotóxica (0.45 μ M y 1.53 μ M, respectivamente), similar a la que presentan muchos complejos de la segunda familia. En este segundo bloque de complejos sigue sin apreciarse ningún efecto en los resultados que pueda atribuirse a la presencia de un determinado contraión, ni a la carga de los complejos. Asimismo, se vuelve a observar que las especies **17a** y **20** son menos activas (2.29 μ M y

1.74 μM , respectivamente), como ocurría con las células HeLa. Por último, hay que destacar como las especies de tipo quelato siguen mostrando una alta actividad citotóxica (0.21 μM y 0.72 μM , respectivamente), incluso superior que sus homólogos en forma de *pincer* (2.29 μM y 1.06 μM , respectivamente).

Tabla 4.3. Valores de IC_{50} de los distintos complejos ensayados por el método MTT a 24 horas con células de tipo Jurkat en tres ensayos independientes.

Complejo	Concentración IC_{50} (μM)	Desviación estándar relativa	Porcentaje desviación estándar relativa (%)
2d	0.45	0.04	8.1
2e	1.53	0.04	2.7
15b	1.06	0.07	6.3
16a	0.21	0.03	14.4
16b	0.72	0.04	4.9
17a	2.29	0.12	5.2
17b	1.06	0.04	4.2
18a	0.49	0.04	7.7
18b	1.21	0.07	5.6
19a	0.34	0.03	7.5
20	1.74	0.03	1.6
21a	1.35	0.03	2.2

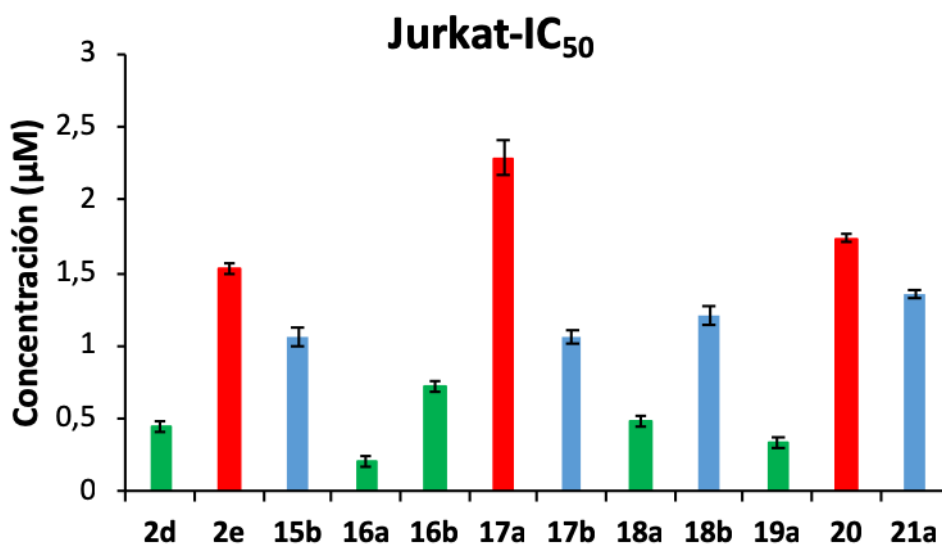


Figura 4.9. Gráfica de barras comparativa entre las diferentes concentraciones necesarias para conseguir el 50% de crecimiento celular (IC_{50}) (media \pm SD) en ensayos MTT a 24 horas con células de tipo Jurkat en tres ensayos independientes.

La conclusión que se extrae de estos ensayos es que un apreciable número de complejos han dado lugar a resultados positivos frente a ambas líneas celulares, de forma que son complejos con un claro potencial antitumoral. La siguiente etapa del estudio pretende conocer cómo actúan esos complejos, es decir, si provocan la inhibición del crecimiento o si promueven los mecanismos de muerte celular y, si es así, cuál o cuáles de ellos son provocados por dichos complejos. Con este objetivo se procederá a realizar varios ensayos que proporcionen información sobre estas cuestiones. En primer lugar, se realizará un análisis morfológico, seguido de un experimento de citometría de flujo celular. Una vez realizados ambos experimentos se podrá determinar qué complejos provocan la inhibición del crecimiento y cuáles la muerte celular. Con estos últimos se continuará el estudio para determinar el tipo de muerte que provocan y, en una última etapa, analizar su capacidad de discriminación entre células sanas y células tumorales.

4.7 Examen morfológico

Para llevar a cabo este test se realizaron fotos a través de microscopio óptico sobre las células Jurkat, tras 24 horas de incubación con una selección de complejos a la concentración del IC_{50} . En este experimento, se debería comprobar la presencia de una menor población de células en comparación con la muestra de control con disolvente, ya sea por inhibición de crecimiento o por muerte celular. En el caso de que fuera por muerte celular, ya sea por apoptosis o por necrosis, se deberían apreciar los rasgos propios de cada tipo de muerte celular,³⁸ lo que puede determinarse en función de la forma y tamaño de las células.³⁹

Histológicamente, la apoptosis se caracteriza por una primera etapa de condensación y disminución del tamaño de los componentes del citoplasma, seguido de la fragmentación regular del ADN manteniendo la membrana celular intacta. Posteriormente, se producen brotes en la membrana celular y condensación de la cromatina dando lugar a la formación de cuerpos apoptóticos, los cuales terminan siendo fagocitados por células vecinas sin generar proceso inflamatorio, ya que no se vuelca contenido intracelular al espacio extracelular.⁴⁰ A nivel de microscopio lo que se observa es una contracción de la célula y un incremento de la irregularidad de la

membrana celular hasta que termina el proceso de apoptosis, momento en el que las células se han transformado en pequeños e irregulares gránulos que se fusionan entre sí.

En cambio, si la muerte celular es por necrosis se genera una clara desorganización celular con lisis del citoplasma, dilatación del retículo endoplasmático y de las mitocondrias. A la par, se desencadena la disolución de la cromatina y la fragmentación irregular del ADN, terminando este proceso con la ruptura de la membrana citoplasmática.⁴¹ Este último suceso provoca que el contenido del citoplasma sea volcado al espacio extracelular, produciéndose la atracción de células inmunes y el consiguiente proceso de inflamación, en el cual los restos celulares son eliminados por fagocitos inmigrantes. A nivel microscópico se denotan los cambios acaecidos en la necrosis por un progresivo aumento de tamaño celular y la adquisición de una apariencia de completa homogeneidad. Incluso, si se llega a romper la membrana celular y todo el contenido citoplasmático se vuelca al exterior se aprecia cómo se aproximan células hacia una zona con restos celulares.

El examen morfológico se ha llevado a cabo para una selección de los complejos ensayados frente a las células de Jurkat, atendiendo a sus características químicas y a los resultados previos de IC₅₀. Así, se han escogido los que mejores valores de IC₅₀ presentaban y contenían diferencias químicas o estructurales significativas. Los complejos con los que se ha llevado a cabo este ensayo son el **2d**, representando la familia de especies de tipo amidato, el **16a**, por tratarse de una especie de tipo quelato y, en lo que respecta a los derivados *pincer*, uno neutro (**17b**), uno aniónico (**21a**) y dos catiónicos con diferentes contraiones (**15b** y **19a**).

El primer paso es establecer como referencia las células sanas en presencia del disolvente, DMSO. En la figura 4.10 se puede apreciar cómo las células en presencia de DMSO tienen una forma redondea y algunas de ellas se encuentran en el proceso de mitosis. Tras comprobar que la muestra de control tiene el aspecto esperado se pasa a comprobar el estado de las células que han sido tratadas con los distintos complejos de platino. En la figura 4.10 (derecha), que corresponde al ensayo con el complejo **2d**, se observa una abundante población celular, con zonas donde se aprecia muerte celular y otras donde aparecen células en división celular con aparente buen estado.

Este hecho apunta a que la toxicidad del complejo **2d** puede ser limitada, a pesar del buen valor de IC_{50} .

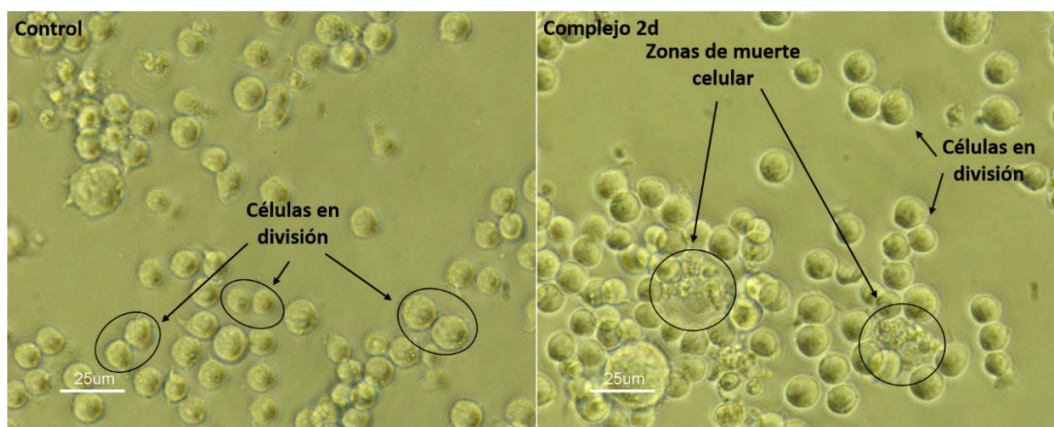


Figura 4.10. Imagen al microscopio de células Jurkat en presencia de disolvente (izquierda), y del complejo **2d** (derecha).

El estudio morfológico de los complejos **15b** y **16a** se muestra en la figura 4.11. En el **15b** se observa una reducida población celular y la mayoría de las células presentan formas distorsionadas y se concentran en pequeños gránulos. En estos aún se puede apreciar la presencia de membrana citoplasmática, algo que está ligado a un proceso de muerte celular por apoptosis. En el caso del ensayo con el complejo **16a**, se observan células en buen estado y unas pequeñas zonas con signos de apoptosis.

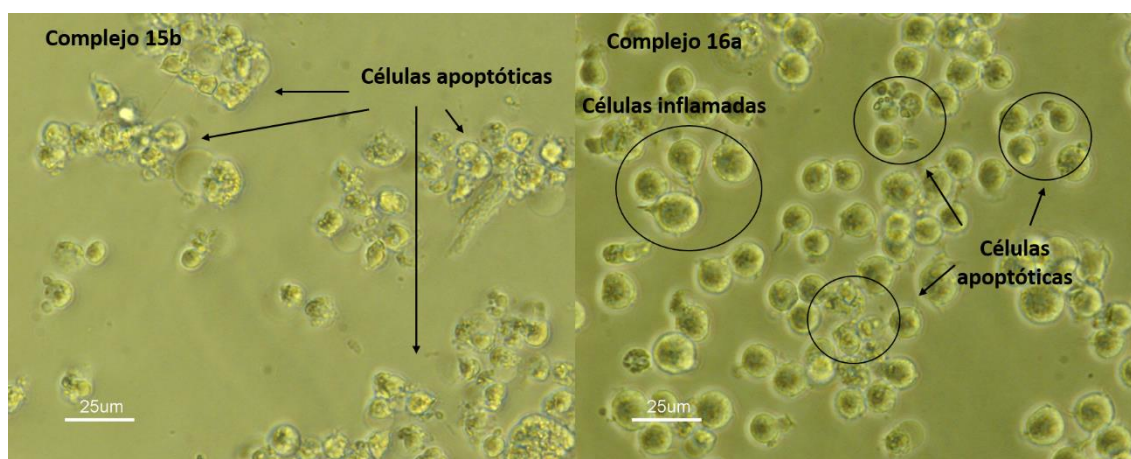


Figura 4.11. Imagen al microscopio de células Jurkat en presencia del complejo **15b** (izquierda), y del complejo **16a** (derecha).

En lo que respecta al estudio morfológico de los ensayos en los que se han utilizado los complejos **17b**, **19a**, y **21a** (figura 4.12) destaca la elevada mortandad

celular que se aprecia, así como el reducido número de células y formas irregulares que tienen, algo propio del proceso de apoptosis. Además, se aprecia material difuso en el entorno de las células, lo que está más acorde con la necrosis. Así, los tres complejos parecen haber causado la muerte celular por necrosis y apoptosis, siendo éste último tipo el que parece ser el mecanismo principal, a causa de la gran irregularidad de las formas celulares que todavía conservan la membrana celular.

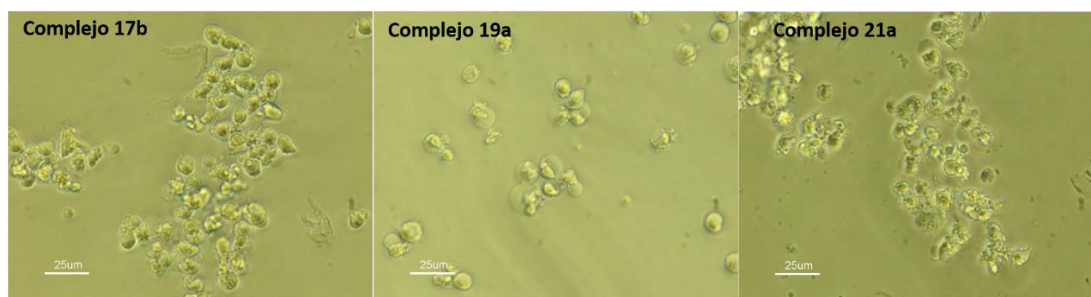


Figura 4.12. Imagen al microscopio de células Jurkat en presencia de los complejos **17b** (izquierda), **19a** (centro), y **21a** (derecha).

Para complementar el estudio morfológico se realizó un experimento de tinción de núcleos. Una tinción o coloración es una técnica auxiliar utilizada en microscopía para mejorar el contraste en la imagen vista al microscopio, y la diferenciación entre las células y el medio de cultivo. Para ello se añade un colorante, generalmente compuestos orgánicos, que tienen alguna afinidad específica por los materiales celulares. El elegido en este caso es el Hoechst 33342 (25 ng/mL) que se une a la doble cadena del ADN, preferentemente a las secuencias ricas en adenina y timina. Este colorante tiene la ventaja de que al ser permeable a la membrana celular puede teñir tanto a células vivas como a células dañadas, produciendo emisiones de luz fluorescente de color azul (máximo de emisión a 461 nm), previa excitación a 350 nm.⁴²

Como se puede apreciar en la figura 4.13, las células del control aparecen redondeadas y bien definidas, algo que no se observa en los cultivos a los que se les han añadido los complejos indicados. Los ensayos con los complejos **19a** y **21a** muestran pequeños gránulos muy irregulares, con zonas de material celular difuminado, lo que sugiere una muerte conjunta por necrosis y apoptosis. En el caso de los complejos **16a** y **17b** parece que también coexisten los dos tipos de muerte celular,

aunque la necrosis tendría lugar en mayor porcentaje ya que son pocos los gránulos que se aprecian junto con una luminosidad difusa alrededor de las células bien definidas. Este fenómeno se debe al material proveniente de las células que ha sido expulsado al medio celular por la rotura de la membrana por necrosis. De los ensayos con el complejo **15b** no se pueden extraer conclusiones claras, y el complejo **2d** no ha sido ensayado por la aparente falta de mortalidad observada en el ensayo anterior.

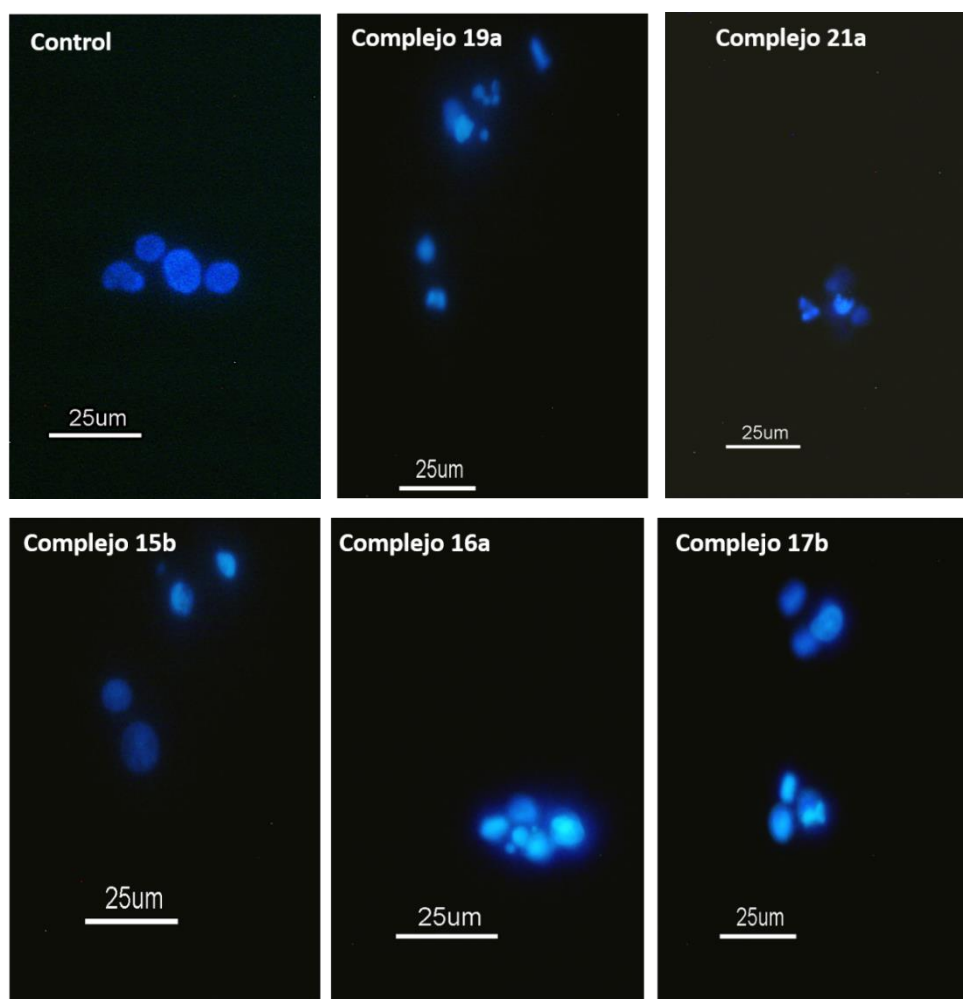


Figura 4.13. Imagen de tinción de núcleos con Hoechst 33342 en presencia de disolvente y de los complejos **15b**, **16a**, **17b**, **19a**, y **21a**.

4.8 Experimentos de citometría con células Jurkat

La citometría de flujo es una técnica basada en la utilización de luz láser que permite clasificar y enumerar las células según sus características morfológicas o por la presencia de biomarcadores,⁴³ que se unen de forma específica a una determinada molécula diana en la superficie o en el interior de la célula. En esta técnica las células

suspendidas en un fluido atraviesan un estrecho tubo sobre el que incide un fino rayo de luz láser. La luz transmitida y dispersada por el paso de las células a través del tubo se cuantifica por medio de un detector, que permite distinguir el tamaño y la complejidad de las células. Además, si se ha incluido algún biomarcador que posea capacidad de emisión, se pueden diferenciar células en diferentes estados, en función de la longitud de onda de emisión. Los datos generados por estos equipos se recogen en gráficos en forma de histograma (nº de células), agrupados en función del marcador utilizado, para crear una serie de subgrupos, llamados "gates", que se relacionan con el estado de las células.

En este caso se utilizó el biomarcador Anexina V-FITC, que permite la detección fluorescente de la Anexina V (proteína natural de gran tamaño) al utilizarse combinada con un fluorocromo (FITC), con longitud de onda de emisión en la región del color verde, entre 495 nm y 519 nm. La utilidad de este biomarcador se basa en su unión específica con la molécula de fosfatidilserina que, usualmente, se mantiene en la monocapa lipídica interior de las membranas celulares. En contraste con esto, cuando una célula sufre apoptosis, la fosfatidilserina ya no se limita a la parte citosólica de la membrana, sino que también queda expuesta a la superficie de la célula. Así, si existe muerte por apoptosis, la Anexina V marcada permite la visualización de las células en el inicio y durante el proceso de apoptosis. De esta forma se puede determinar cuantitativamente, por citometría de flujo, la cantidad de células en estado apoptótico,⁴⁴ lo que es útil para verificar si un fármaco provoca muerte celular o inhibición del crecimiento.

El biomarcador Anexina V-FITC no permite diferenciar entre células necróticas y apoptóticas, por lo que para un análisis en el que se pretenda estimar el tipo de muerte celular resulta insuficiente. Para superar ese déficit se adiciona el agente 7-amino-actinomicina D (7-AAD), que tiene una alta constante de unión al ADN y se excluye eficazmente por las células con la membrana celular intacta. Esta característica permite excluir a las células en las primeras etapas de apoptosis, mientras que las células muertas por necrosis u otros mecanismos se teñirán positivamente. Además, este biomarcador es compatible con la Anexina V-FITC ya que su rango de emisión del espectro UV-Vis está en el rojo lejano (650 nm).

4.8.1 Ensayo de evaluación de muerte celular.

El primer experimento de citometría con las células Jurkat se realizó con los complejos seleccionados para el examen morfológico, **2d**, **15b**, **16a**, **17b**, **19a** y **21a**. A diferencia de éste, no se trabaja con la concentración de IC_{50} sino con tres concentraciones iguales para todos los complejos, para establecer una comparativa clara del efecto de cada complejo sobre las células Jurkat. El procedimiento se basa en la incubación durante 24 horas de las células en presencia de los complejos seleccionados en concentraciones 1 μM , 0.5 μM , y 0.25 μM . Tras ese tiempo se trasvasan todas las células a unos tubos de citómetro donde se centrifugan, se elimina el sobrenadante de las muestras, y se añade el marcaje de Anexina V-FITC. Las muestras se incuban durante 20 minutos, tras lo que se añade el 7-ADD y, finalmente, se analizan mediante citometría.

En la tabla 4.4 y la figura 4.14 se recogen los resultados de estos experimentos. Para considerar que se produce muerte celular se debería apreciar un alto porcentaje de Anexina V-FITC⁺. Así, con estos resultados se puede concluir de forma clara que el complejo **2d** solo realiza inhibición del crecimiento celular. Además, todos los complejos, excepto el **19a**, tienen un efecto similar con la reducción de la concentración de forma que la concentración 0.5 μM es la que proporciona un porcentaje entorno al 50% de muerte celular, mientras que para el **19a** la concentración que generaría dicho porcentaje sería 0.25 μM , es decir, es más activo que el resto de complejos.

Tabla 4.4. Porcentaje de células muertas de los complejos **2d**, **15b**, **16a**, **17b**, **19a**, y **21a** ensayados a 24 horas con células de tipo Jurkat para las concentraciones 1 μM , 0.5 μM , y 0.25 μM en dos experimentos independientes.

	1 μM		
	Células muertas (%)	Desviación estándar relativa	Porcentaje desviación relativa (%)
Control	8.9	0.0	0.2
2d	9.2	0.0	0.3
15b	86.5	0.0	0.0
16a	93.3	0.0	0.0
17b	77.6	0.0	0.0
19a	79.4	0.1	0.1
21a	57.2	0.0	0.0
	0.5 μM		
	Células muertas (%)	Desviación estándar relativa	Porcentaje desviación relativa (%)
Control	8.9	0.0	0.2
2d	7.6	0.1	1.1
15b	60.1	0.3	0.5
16a	47.4	0.0	0.1
17b	45.2	0.0	0.0
19a	84.1	0.1	0.1
21a	48.8	0.3	0.7
	0.25 μM		
	Células muertas (%)	Desviación estándar relativa	Porcentaje desviación relativa (%)
Control	8.9	0.0	0.2
2d	8.8	0.1	1.5
15b	9.7	0.1	0.6
16a	14.3	0.0	0.0
17b	18.2	0.1	0.4
19a	41.3	0.0	0.0
21a	10.7	0.1	1.0

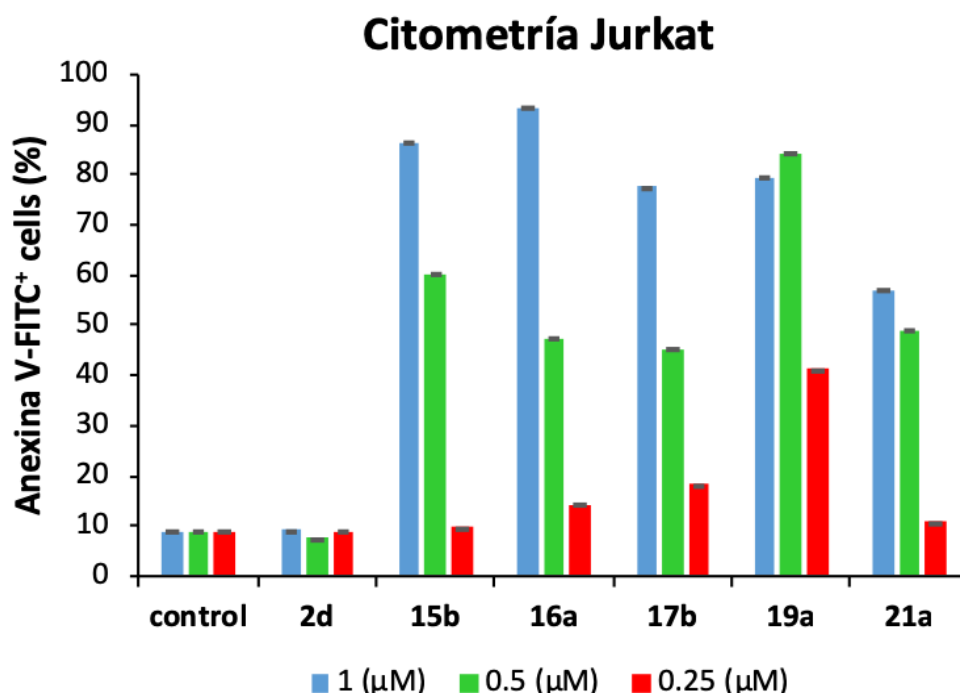


Figura 4.14. Gráfica de barras comparativa del porcentaje de células muertas (media \pm SD) para las concentraciones 1, 0.5 y 0.25 μM de los complejos **2d**, **15b**, **16a**, **17b**, **19a**, y **21a** con células de tipo Jurkat en tres experimentos independientes.

4.8.2 Determinación del mecanismo de muerte celular

La muerte de las células en los tejidos humanos es un hecho frecuente y no produce alteraciones en el correcto funcionamiento de los organismos. De hecho, el número de células en los diferentes tejidos está determinado por un balance entre la proliferación de células nuevas y la muerte de células agotadas, con el cual se controla el desarrollo y el crecimiento de los organismos. Esto se produce mediante un mecanismo de muerte celular por apoptosis, también conocido como muerte celular programada o provocada.⁴⁵ Aparte de este proceso, la muerte celular se puede producir mediante otros mecanismos,³⁸ aunque son menos compatibles fisiológicamente con la vida de los tejidos de los que forman parte. Por ello es importante conocer el mecanismo de muerte celular que provocan los fármacos, ya que una muerte por apoptosis provoca menos daños a la parte sana de los tejidos a los que va dirigido el fármaco.

4.8.2.1 Apoptosis

La apoptosis es un mecanismo de muerte celular programada y fisiológicamente necesario para el correcto funcionamiento de los organismos. Su importancia es tan elevada que la resistencia a la apoptosis es uno de los factores que contribuyen a la generación de un tumor o de enfermedades autoinmunes. Contrariamente, un exceso de apoptosis podría estar relacionado con enfermedades neurodegenerativas.⁴⁶

La activación de la apoptosis se puede iniciar de dos formas diferentes, ambas confluyentes en la activación de unas proteínas denominadas caspasas.⁴⁷ La primera de estas vías de iniciación se basa en la recepción de un estímulo externo por los receptores de muerte situados en la membrana celular, mientras que la otra vía se inicia como respuesta al daño celular causado por determinados compuestos tóxicos, o por la acción de algún tipo de radiación dañina. Estos agentes generan daño en el ADN, estrés celular, y un aumento en la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) en la mitocondria.

Una vez que la célula recibe una señal de muerte debe decidir si puede sobrevivir o desencadenar los procesos de apoptosis. En esta fase de decisión se ha situado a la mitocondria como orgánulo decisivo, ya que la formación de un complejo multiproteico entre dos miembros de la familia Bcl-2, Bax y Bak, altera la permeabilidad de las membranas mitocondriales, conduciendo a la liberación del contenido intramitocondrial.⁴⁸ En este proceso la mitocondria deja su función habitual de generar energía y libera el citocromo C, el factor inductor de apoptosis y varios tipos de caspasas. Todos estos factores conforman los denominados apoptosomas,⁴⁹ que se encargan de la degradación de proteínas y de la condensación de la cromatina (figura 4.15).

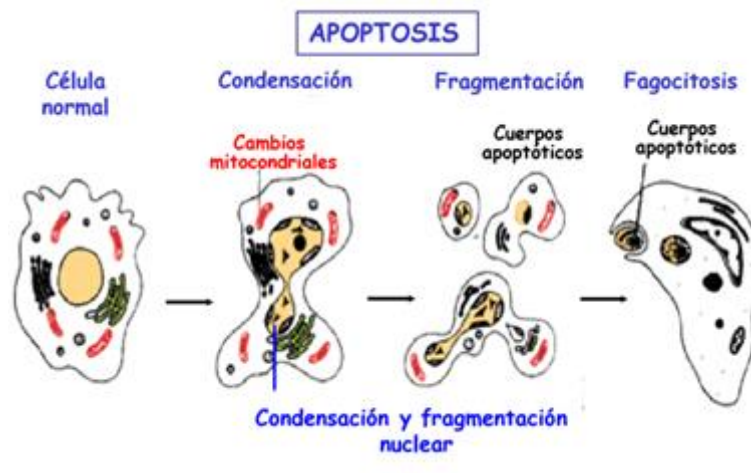


Figura 4.15. Esquema básico del proceso de apoptosis.⁵⁰

La última etapa del proceso es la fagocitosis de las células apoptóticas.⁵¹ En esta parte de la apoptosis se producen cambios en la distribución de los lípidos de la membrana plasmática, de forma que alguno de ellos como la fosfatidilserina pasa de estar únicamente en la cara interna de la bicapa lipídica a situarse en la parte externa de esta. Una vez situada a ese lado de la membrana, la fosfatidilserina actúa como señal para que la célula apoptótica sea reconocida y eliminada por los fagocitos, evitando que se produzca inflamación en la zona y que las células vecinas se vean afectadas.

4.8.2.2 Función e inhibición de las caspasas

Entre las proteasas implicadas en los procesos de muerte celular se encuentran las caspasas. Estas proteasas, ricas en cisteína, se activan como respuesta a estímulos tanto extracelulares como intracelulares, y se pueden dividir en función de la etapa en la que participan como iniciadoras o ejecutoras.⁴⁷ Una vez estimulada la caspasa iniciadora, se pone en marcha el programa de muerte enzimática, entrando en juego las caspasas ejecutoras⁵² a través de una activación rápida y secuencial. De esta manera las DNasas se encargan de hidrolizar secuencias específicas de tetrapéptidos detectando residuos de aspartato, es decir, llevan a cabo una fragmentación controlada del ADN en secuencias de 200 bp (pares de bases) o múltiplos de ellos ("escalera de ADN"). Esta fragmentación dirigida que desencadena la ruptura de

proteínas es una de las características más importantes de la apoptosis, ya que en la necrosis la fragmentación es totalmente aleatoria.

La importancia de estas proteasas en el proceso de apoptosis es muy elevada, siendo clave en la vía clásica de muerte por apoptosis. Para determinar si estas proteasas están involucradas en la muerte celular inducida por acción de los complejos seleccionados, se examinó el efecto de un inhibidor de las caspasas, el z-VAD-fmk,⁵³ sobre la respuesta apoptótica. Este inhibidor es un tripéptido modificado que se une al sitio activo de manera irreversible e impide que entre el sustrato, es decir, bloquea las caspasas ocupando su sitio activo. Experimentalmente, si se observa una reducción significativa de la cantidad de células muertas se puede establecer que la muerte celular inducida por los complejos ensayados transcurre por el mecanismo normal de apoptosis. Si se observa el mismo porcentaje de muerte celular en presencia y ausencia del inhibidor, el complejo debe inducir algún tipo de daño celular que provoque la muerte celular independientemente de que no se activen las caspasas, lo que indica que estos complejos activan un mecanismo alternativo.

El procedimiento comienza con la adición de 20 μL del inhibidor a una concentración 60 μM al medio celular, resultando una concentración final de 30 μM en dos pocillos, quedando otros dos pocillos sin inhibidor. Tras la adicción de los complejos a una concentración 0.5 μM para **15b**, **16a**, **17b**, y **21a**, y 0.25 μM para el **19a**, las células se mantienen en incubación durante 24 horas, siguiendo posteriormente con el procedimiento estándar de citometría. Los resultados se analizan estadísticamente para establecer si hay diferencia significativa entre el porcentaje de muerte celular, con y sin inhibidor, estableciendo un nivel de confianza del 95%. En la tabla 4.5 y la figura 4.16 se muestran los resultados con los que se puede determinar que el complejo **15b** es el que presenta mayor diferencia entre el ensayo con y sin inhibidor. Esto permite establecer que hay un efecto en la inhibición sobre la muerte celular por apoptosis que provoca este complejo. Los complejos **16a** y **19a** también presentan una gran diferencia de resultados según la presencia o ausencia del inhibidor z-VAD-fmk, aunque el porcentaje de coincidencia entre ambos valores es ligeramente mayor, por lo que no se puede afirmar con rotundidad que se deba al efecto del inhibidor. A pesar de esto, sí que es evidente que la importante

reducción en la muerte celular sugiere que el principal mecanismo de muerte celular es la apoptosis por vía clásica. En cambio, los ensayos con los complejos **17b** y **21a** no muestran una reducción en el porcentaje de muerte celular, por lo que pueden activar un mecanismo alternativo a la participación de las caspasas.

Tabla 4.5. Porcentaje de células muertas e intervalo de confianza en los tres experimentos de inhibición de las caspasas a 24 horas con células Jurkat y los complejos **15b**, **16a**, **17b**, **19a**, y **21a**.

	Sin zVAD		
	Células muertas (%)	Intervalo	
Control	11.3	15.6	7.0
15b	73.2	93.2	53.2
16a	62.2	82.3	42.1
17b	32.1	39.0	25.2
19a	67.1	95.1	39.1
21a	58.4	73.1	43.7
	Con zVAD		
	Células muertas (%)	Intervalo	
Control	10.0	12.7	7.3
15b	41.4	57.9	24.8
16a	34.8	53.2	16.3
17b	35.0	44.9	25.2
19a	33.3	46.2	20.3
21a	52.2	72.8	31.7

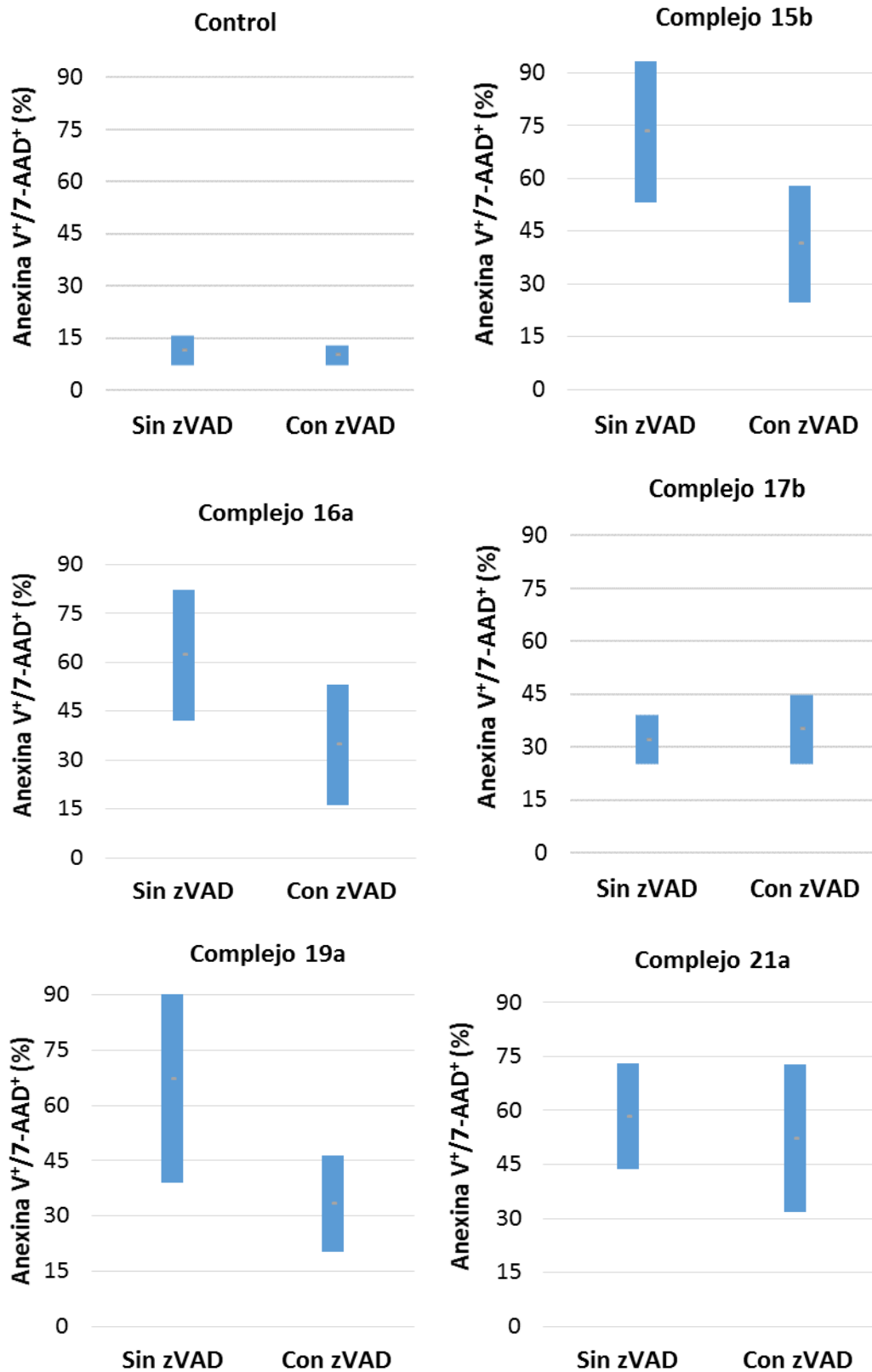


Figura 4.16. Gráficas de barras comparativas del porcentaje de células muertas e intervalo de confianza en los tres experimentos de inhibición de las caspasas con los complejos **15b**, **16a**, **17b**, **19a**, y **21a**.

4.9 Efecto de los complejos de platino(II) sobre células de linfocitos.

Una vez estudiado el efecto de los complejos frente a células cancerígenas, se pretende estudiar si los complejos seleccionados como más activos son capaces de discriminar el mismo tipo de células, pero no tumorales. La discriminación entre células tumorales y normales es importante, ya que se pretende tratar el cáncer reduciendo los efectos adversos sobre el paciente. Sin embargo, en muchos casos es muy complicada la obtención de células sanas para este tipo de ensayos, lo que suele dificultar esta etapa del análisis en busca de nuevos posibles fármacos. En este caso, el “Banco de Sangre y Tejidos de Aragón” en colaboración con el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular de la Universidad de Zaragoza aportó las muestras de sangre necesarias para extraer los linfocitos sanos que utilizar en este estudio. Debido a las limitaciones existentes en el suministro de este tipo de células, se realizaron ensayos de MTT y de citometría solo con los complejos seleccionados. Además, gracias a que la desviación estándar de los resultados fue mínima se realizaron únicamente dos repeticiones de cada experimento.

Para el ensayo MTT se siguió el mismo procedimiento que con los otros dos tipos de células. Los resultados se muestran de forma comparativa respecto de las células Jurkat en la tabla 4.6, y en la figura 4.17. Como se puede observar, la actividad citotóxica de los complejos también es elevada frente a los linfocitos, aunque el complejo **15b** sí que muestra una reducción destacable de la actividad en el caso de los linfocitos ($IC_{50} = 1.80 \mu M$).

Tabla 4.6. Valores de IC₅₀ de los distintos complejos ensayados por el método MTT a 24 horas con células de tipo Jurkat y linfocitos.

Jurkat			
Complejo	Concentración (μM) IC ₅₀	Desviación estándar relativa	Porcentaje desviación estándar relativa (%)
15b	0.75	0.03	4.0
16a	0.41	0.04	9.8
19a	0.34	0.03	8.8
21a	0.84	0.03	3.6
Linfocitos			
Complejo	Concentración (μM) IC ₅₀	Desviación estándar relativa	Porcentaje desviación estándar relativa (%)
15b	1.80	0.05	2.8
16a	0.50	0.00	0.4
19a	0.54	0.02	3.7
21a	0.75	0.01	1.3

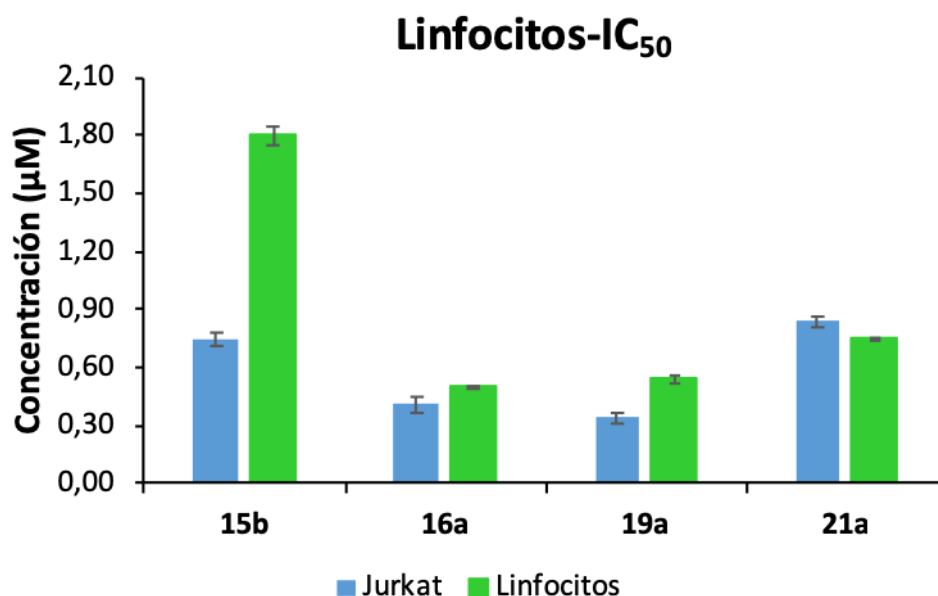


Figura 4.17. Gráfica de barras comparativa entre las diferentes concentraciones (media ± SD) al 50% de crecimiento celular (IC₅₀) de los complejos **15b**, **16a**, **19a**, y **21a** en ensayos MTT a 24 horas con células de tipo Jurkat y linfocitos en dos experimentos independientes.

Para determinar si a una determinada dosis el efecto en la mortalidad de las células es similar al efecto de la toxicidad, se realizó el experimento de citometría en las mismas condiciones que en los experimentos anteriores. La concentración seleccionada es 0.5 μM, excepto para el complejo **19a** que es 0.25 μM, como en los

ensayos descritos anteriormente con Jurkat. Los resultados se muestran de forma comparativa con los obtenidos para las células Jurkat en la tabla 4.7, y en la figura 4.18. El complejo **21a** provoca un nivel de muerte celular similar y elevado con los dos tipos de células (aprox. 59 % de muerte celular). Los complejos **16a** y **17b** son más agresivos con los linfocitos (76.0 % y 56.0 % de muerte celular), por lo que su posible uso en futuras pruebas de análisis queda descartado. Por último, **15b** y **19a** sí que son selectivos y a una misma concentración provocan aproximadamente la mitad de muerte celular en los linfocitos (37.2 % y 34.0 % de muerte celular) que en las Jurkat (73.2 % y 67.1 % de muerte celular).

Tabla 4.7. Porcentaje de células muertas para los complejos **15b**, **16a**, **17b**, y **21a** a 0.5 μ M, y **19a** a 0.25 μ M con células de tipo Jurkat y linfocitos a 24 horas en dos experimentos independientes.

	Jurkat		
	Células muertas (%)	Desviación estándar relativa	Porcentaje desviación relativa (%)
Control	11.3	0.4	3.6
15b	73.2	0.4	0.5
16a	62.2	0.4	0.6
17b	32.1	0.4	1.4
19a	67.1	0.5	0.7
21a	58.4	0.2	0.4
	Linfocitos		
	Células muertas (%)	Desviación estándar relativa	Porcentaje desviación relativa (%)
Control	16.6	0.1	0.7
15b	37.2	0.2	0.6
16a	76.0	0.1	0.1
17b	56.0	0.1	0.2
19a	34.0	0.1	0.3
21a	59.6	0.2	0.3

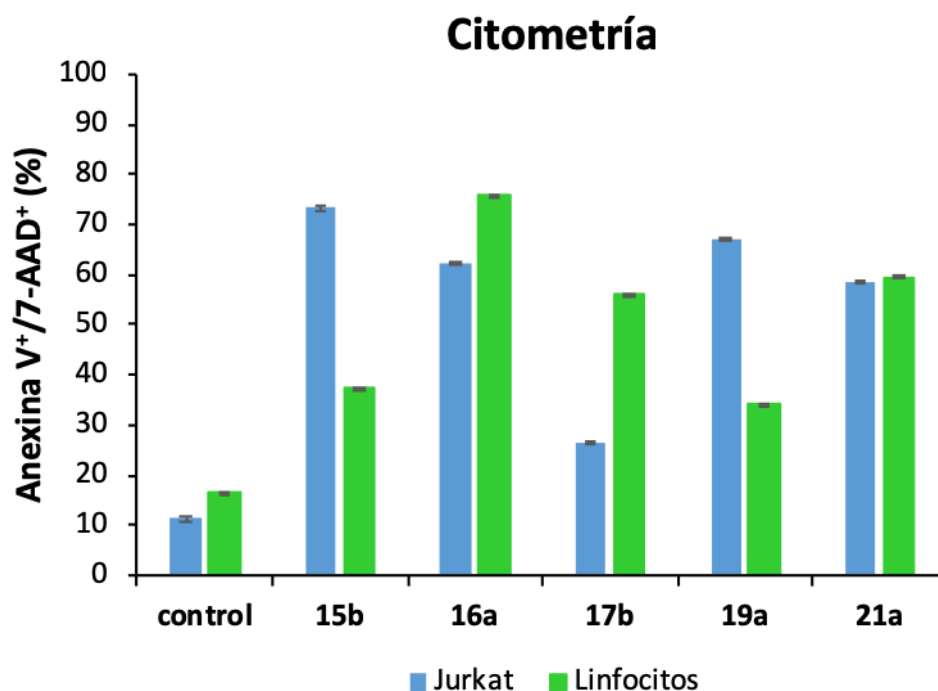


Figura 4.18. Gráfica de barras comparativa del porcentaje de células muertas (media \pm SD) para los complejos **15b**, **16a**, **17b**, **21a** a 0.5 μ M, y **19a**, a 0.25 μ M, con células de tipo Jurkat y linfocitos en dos experimentos independientes.

Con esto se puede concluir que los complejos de tipo *pincer* y quelato son más activos frente a las células tumorales, provocando muerte celular por apoptosis como mecanismo fundamental en varios de estos complejos. Finalmente, se ha podido establecer como dos ellos, el **15b** y el **19a**, presentan cierto grado de discriminación entre las células tumorales y las células de linfocitos, hecho importante para su potencial uso como agentes antitumorales.

Bibliografía

- ¹ J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D. M. Parkin, D. Forman, y F. Bray. "Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012." *Int. J. Cancer*, **2015**, 136, 359-386.
- ² Organización mundial de la salud (OMS) (<https://www.who.int/cancer/about/facts/es/>)
- ³ Base de datos "Scopus".
- ⁴ U.S. Department of Health and Human Services, National Cancer Institute (NIH) **2014**.
- ⁵ M. Plummer, C. de Martel, J. Vignat, J. Ferlay, F. Bray, y S. Franceschi. "Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis." *Lancet Glob. Health*, **2016**, 4, 609-616.
- ⁶ Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS)
- ⁷ K. M. Deo, D. L. Ang, B. McGhie, A. Rajamanickam, A. Dhiman, A. Khoury, J. Holland, A. Bjelosevic, B. Pages, C. Gordon, y J. R. Aldrich-Wright. "Platinum coordination compounds with potent anticancer activity" *Coord. Chem. Rev.*, **2018**, 375, 148-163.
- ⁸ (a) J. D. Blachley, y J. B. Hill. "Renal and electrolyte disturbances associated with cisplatin." *Ann. Int. Med.*, **1981**, 95, 628-632. (b) D. Esteban-Fernández, J. M. Verdaguer, R. Ramírez-Camacho, M. A. Palacios, y M. M. Gómez-Gómez. "Accumulation, fractionation, and analysis of platinum in toxicologically affected tissues after cisplatin, oxaliplatin, and carboplatin administration." *J. Anal. Toxicol.*, **2008**, 32, 140-146
- ⁹ B. P. Espósito, y R. Najjar. "Interactions of antitumoral platinum-group metallodrugs with albumin" *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, 232, 137-149.
- ¹⁰ A. M. Montaña, y C. Batalla. "The Rational Design of Anticancer Platinum Complexes: The Importance of the Structure-Activity Relationship." *Curr. Med. Chem.*, **2009**, 16, 2235-2260.

- ¹¹ T. Lazarević, A. Rilak, y Ž. D.Bugarčić. "Platinum, palladium, gold and ruthenium complexes as anticancer agents: Current clinical uses, cytotoxicity studies and future perspectives." *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, *142*, 8-31.
- ¹² M. Malik-Gajewska, J. Trynda, W. Zierkiewicz, K. Helios, R. Latajka, J. Wietrzyk, y D. Michalska. "Picoplatin-based complexes with the bioactive orotate and 5-fluoroorotate ligands: Synthesis, DFT calculations, structure, spectroscopic characterization and in vitro cytotoxicity." *J. Mol. Struct.*, **2018**, *1171*, 155-167.
- ¹³ Y. Chen, J. A. Parkinson, Z. Guo, T. Brown, y P. J. Sadler. "A New Platinum Anticancer Drug Forms a Highly Stereoselective Adduct with Duplex DNA." *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2060-2063.
- ¹⁴ Z. H. Siddik. "Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance" *Oncogene*, **2003**, *22*, 7265–7279.
- ¹⁵ Amanda L. Harris, John J. Ryan and Nicholas Farrell. "Biological Consequences of Trinuclear Platinum Complexes: Comparison of $[\{trans\text{-PtCl}(\text{NH}_3)_2\}_2\mu\text{-}(trans\text{-Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_6\text{-NH}_2)_2)]^{4+}$ (BBR 3464) with Its Noncovalent Congeners." *Mol. Pharmacol.*, **2005**, *69*, 666–672.
- ¹⁶ R. Mohammadi, R. Yousefi, M.D. Aseman, S.M. Nabavizadeh, y M. Rashidi. "DNA binding and anticancer activity of novel cyclometalated platinum (II) complexes." *Anti Cancer Agent Me.*, **2015**, *15*, 107-114.
- ¹⁷ D. A.K.Vezzua, Q.Lu, Y-H. Chen, y S. Huoa. "Cytotoxicity of cyclometalated platinum complexes based on tridentate NCN and CNN-coordinating ligands: Remarkable coordination dependence" *J. Inorg. Biochem.*, **2014**, *134*, 49-56.
- ¹⁸ P. Vranec, I. Potočnáka, D. Sabolová, V. Farkasová, Z. Ipóthová, J. Pisarčíková, y H. Paulíkovác. "Low-dimensional compounds containing bioactive ligands. V: Synthesis and characterization of novel anticancer Pd(II) ionic compounds with quinolin-8-ol halogen derivatives." *J. Inorg. Biochem.*, **2014**, *131*, 37-46.

- ¹⁹ S. Kempa, N. J. Wheate, D. P. Buck, M. Nikac, J. G. Collins, y J. R. Aldrich-Wright. "The effect of ancillary ligand chirality and phenanthroline functional group substitution on the cytotoxicity of platinum (II)-based metalointercalators" *J. Inorg. Biochem.*, **2007**, *101*, 1049-1058.
- ²⁰ S. Dilruba, y G. V. Kalayda. "Platinum-based drugs: past, present and future." *Cancer Chemoth. Pharm.*, **2016**, *77*, 1103–1124.
- ²¹ H. Kelly, y R. M. Goldberg. "Systemic Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: Current Options, Current Evidence." *J. Clin. Oncol.*, **2005**, *23*, 4553–4560.
- ²² J. Reedijk. "The relevance of hydrogen bonding in the mechanism of action of platinum antitumor compounds." *Inorg. Chim. Acta*, **1992**, *198*, 873-881.
- ²³ (a) M. D. Hall, H. R. Mellor, R. Callaghan, y T. W. Hambley. "Basis for Design and Development of Platinum (IV) Anticancer Complexes." *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 3403-3411. (b) A. K. Jain, S. Jain. "Advances in oral delivery of anti-cancer prodrugs." *Expert Opin. Drug Deliv.*, **2016**, *13*, 1759-1775.
- ²⁴ (a) T. W. Hambley. "The influence of structure on the activity and toxicity of Pt anti-cancer drugs." *Coord. Chem. Rev.*, **1997**, *166*, 181-223. (b) D. Höfera, H. P. Varbanova, M. Hejla, M. A. Jakupca, A. Rollera, M. Galanskia, y B. K. Keppler. "Impact of the equatorial coordination sphere on the rate of reduction, lipophilicity and cytotoxic activity of platinum (IV) complexes." *J. Inorg. Biochem.*, **2017**, *174*, 119-129.
- ²⁵ (a) J. Ruiz, J. Lorenzo, L. Sanglas, N. Cutillas, C. Vicente, M. D. Villa, F. X. Avilés, G. López, V. Moreno, J. Pérez, y D. Bautista. "Palladium(II) and Platinum(II) Organometallic Complexes with the Model Nucleobase Anions of Thymine, Uracil, and Cytosine: Antitumor Activity and Interactions with DNA of the Platinum Compounds." *Inorg. Chem.*, **2006**, *45*, 6347–6360. (b) N. Margiotta, G. Natile, F. Capitelli, F. P. Fanizzi, A. Boccarelli, P. De Rinaldis, D. Giordano, y M. Coluccia. "Sterically hindered complexes of platinum(II) with planar heterocyclic nitrogen donors. A novel complex with 1-methyl-cytosine has a spectrum of activity different from cisplatin and is able of overcoming acquired cisplatin resistance." *J. Inorg. Biochem.*, **2006**, *100*, 1849–1857.

(c) M. Fereidoon nezhad, M. Niazi, M. S. Beni, S. Mohammadi, Z. Faghih, Z. Faghih, y H. R. Shahsavari. "Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Docking Studies on the DNA Binding Interactions of Platinum(II) Rollover Complexes Containing Phosphorus Donor Ligands." *Chem. Med. Chem.*, **2017**, 12, 456–465.

²⁶ (a) T. Parro, M. A. Medrano, L. Cubo, S. Muñoz-Galván, A. Carnero, C. Navarro-Ranninger, y A. G. Quiroga. "The second generation of iodido complexes: trans-[PtI₂(amine)(amine')]] bearing different aliphatic amines" *J. Inorg. Biochem.*, **2013**, 127, 182–187 (b) C. Pérez, C. V. Díaz-García, A. Agudo-López, V. del Solar, S. Cabrera, M. T. Agulló-Ortuño, C. Navarro-Ranninger, J. Alemán, y J. A. López-Martín. "Evaluation of novel trans-sulfonamide platinum complexes against tumor cell lines." *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 76, 360–368.

²⁷ J.-J. Zhang, C.-M. Che, e I. Ott. "Caffeine derived platinum(II) N-heterocyclic carbene complexes with multiple anti-cancer activities" *J. Organomet. Chem.*, **2015**, 782, 37-41.

²⁸ F. P. Intini, A. Boccarelli, V. C. Francia, C. Pacifico, M. F. Sivo, G. Natile, D. Giordano, P. De Rinaldis, y M. Coluccia. "Platinum complexes with imino ethers or cyclic ligands mimicking imino ethers: synthesis, in vitro antitumour activity, and DNA interaction properties." *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2004**, 9, 768–780.

²⁹ T. Mosmann. "Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assay." *J. Immunol. Methods*, **1983**, 65, 55–63. (b) F. Denizot, y R. Lang. "Rapid colorimetric assay for cell growth and survival. Modifications to the tetrazolium dye procedure giving improved sensitivity and reliability." *J. Immunol. Methods*, **1986**, 89, 271–277.

³⁰ R. Rahbari, T. Sheahan, V. Modes, P. Collier, C. Macfarlane, y R. M. Badge. "A novel L1 retrotransposon marker for HeLa cell line identification." *BioTechniques*, **2009**, 46, 277–284.

³¹ (a) V. Fernández-Moreira, J. V. Alegre-Requena, R. P. Herrera, I. Marzo y M. C. Gimeno. "Synthesis of luminescent squaramide monoesters: cytotoxicity and cell imaging studies in HeLa cells." *RSC Advances*, **2016**, 6, 14171–14177. (b) A. R. Cabrera,

C. Espinosa-Bustos, M. Faúndez, J. Meléndez, P. Jaque, C. G. Daniliuc, A. Aguirre, R. S. Rojas, y C. O. Salas. "New imidoyl-indazole platinum (II) complexes as potential anticancer agents: Synthesis, evaluation of cytotoxicity, cell death and experimental-theoretical DNA interaction studies." *J. Inorg. Biochem.*, **2017**, *174*, 90-101.

³² U. Schneider, H. Schwenk, G. Bornkamm. "Characterization of EBV-genome negative "null" and "T" cell lines derived from children with acute lymphoblastic leukemia and leukemic transformed non-Hodgkin lymphoma." *Int. J. Cancer*, **1977**, *19*, 621-626.

³³ (a) C. L. Sawyers, C. T. Denny, y O. N. Wittet. "Leukemia and the Disruption of Normal Hematopoiesis." *Cell*, **1991**, *64*, 337-350. (b) M. J. You, L. J. Medeiros, y E. D. His. "T-Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma." *Am. J. Clin. Pathol.*, **2015**, *144*, 411-422.

³⁴ (a) J. Cheng, y M. Haas. "Frequent mutations in the p53 tumor suppressor gene in human leukemia T-cell lines." *Mol. Cell Biol.*, **1990**, *10*, 5502–5509. (b) N. López-Royuela, P. Pérez-Galán, P. Galán-Malo, V. J. Yuste, A. Anel, S. A. Susín, J. Naval, y I. Marzo. "Different contribution of BH3-only proteins and caspases to doxorubicin-induced apoptosis in p53-deficient leukemia cells." *Biochem. Pharmacol.*, **2010**, *79*, 1746–1758.

³⁵ (a) J. Xiang, D. T. Chao, y S. J. Korsmeyer. "Bax-induced cell death may not require interleukin 1b-converting enzyme-like proteases." *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1996**, *93*, 14559–14563. (b) M. Brimmell, R. Mendiola, J. Mangion, y G. Packham. "BAX frameshift mutations in cell lines derived from human haemopoietic malignancies are associated with resistance to apoptosis and microsatellite instability." *Oncogene* **1998**, *16*, 1803–1812. (c) W. Gui-Qiang, B. R. Gastman, E. Wieckowski, L. A. Goldstein, A. Gambotto, T.-H. Kim, B. Fang, A. Rabinovitz, X.-M. Yin, y H. Rabinowich. "A Role for Mitochondrial Bak in Apoptotic Response to Anticancer Drugs." *J. Biol. Chem.*, **2001**, *276*, 34307–34317.

³⁶ M. C. Wei, W-X. Zong, E. H-Y. Cheng, T. Lindsten, V. Panoutsakopoulou, A. J. Ross, K. A. Roth, G. R. Macgregor, C. B. Thompson, y S. J. Korsmeyer. "Proapoptotic BAX and

BAK: a requisite Gateway to mitochondrial dysfunction y death.” *Science*, **2001**, 292, 727-730.

³⁷ M. Carreira, R. Calvo-Sanjuán, M. Sanaú, I. Marzo, y M. Contel “Organometallic Palladium Complexes with a Water-Soluble Iminophosphorane Ligand as Potential Anticancer Agents.” *Organometallics*, **2012**, 31, 5772–5781.

³⁸ G. Kroemer, L. Galluzzi, P. Vyenabeele, J. Abrams, E. S. Alnemri, E.H. Baehrecke, M. V. Blagosklonny, W. S. El-Deiry, P. Golstein, D. R. Green, M. Hengartner, R.A. Knight, S. Kumar, S. A. Lipton, W. Malorni, G. Nuñez, M. E. Peter, J. Tschopp, J. Yuan, M. Piacentini, B. Zhivotovsky, y G. Melino. “Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009.” *Cell Death Differ.*, **2009**, 16, 3–11.

³⁹ (a) G. D. Baxter, R. J. Collinst, B. V. Harmon, S. Kumar, R. L. Prentice, P. J. Smith, y M. F. Lawn. “Cell Death by Apoptosis in Acute Leukaemia.” *J. Pathol.*, **1989**, 158, 123-129.

(b) Z. Darzynkiewicz, G. Juan, X. Li, W. Gorczyca, T. Murakami, y F. Traganos. “Cytometry in Cell Necrobiology: Analysis of Apoptosis and Accidental Cell Death (Necrosis).” *Cytometry* **1997**, 27, 1–20 (). (c) D. V Krysko, T. V. Berghe, E. Parthoens, K. D’Herde, y P. Vyenabeele. “Methods for Distinguishing Apoptotic from Necrotic Cells and Measuring Their Clearance.” *Methods Enzymol.*, **2008**, 16, 307–341.

⁴⁰ A. M. G. Robertson, C. C. Bird, A. W. Waddell, y A. R. Currie. “Morphological aspects of glucocorticoid-induced cell death in human lymphoblastoid cells.” *J Pathol.*, **1978**, 126, 181–187. (b) R. A. Schwartzman, y J. A. Cidlowski. “Apoptosis: The Biochemistry and Molecular Biology of Programmed Cell Death.” *Endocr. Rev.*, **1993**, 14, 133-151.

⁴¹ G. Majno, M. Gattuta, y T. E. Thompson. “Cellular death and necrosis: Chemical, physical y morphologic changes in rat liver” *Virchows Arch. path. Anat.*, **1960**, 333, 421-465.

⁴² (a) B. Chazotte. “Labeling Nuclear DNA with Hoechst 33342.” *CSH Protocols*, **2011**, 1, 83-85. (b) L. Janovec, J. Janočková, M. Matejová, E. Konkořová, H. Paulíková, D.

Lichancová, L. Júnošová, S. Hamuľáková, J. Imrich, y M. Kožurková. "Proliferation inhibition of novel diphenylamine derivatives" *Bioorg. Chem.*, **2019**, *83*, 487–499.

⁴³ M. J. Otero y E. A. González-Navarro. "Aplicaciones clínicas de la Citometría de Flujo." *Ed. Cont. Lab. Clín.*, **2014**, *17*, 62-70. (b) E. Hollville, y S.J. Martin. "Measuring apoptosis by microscopy and flow cytometry." *Curr. Protoc. Immunol.*, **2016**, *112*, 14.38.1-14.38.24.

⁴⁴ (a) I. Vermes, C. Haanen, N. H. Steffens, y C. Reutelingsperger. "A novel assay for apoptosis. Flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on early apoptotic cells using fluorescein labelled Annexin V". *J. Immunol. Methods*, **1995**, *184*, 39–51. (b) E. Maciel, B. M. Neves, D. Santinha, A. Reis, P. Domingues, M. T. Cruz, A. R. Pitt, C. M. Spickett, y M. R. M. Domingues. "Detection of phosphatidylserine with a modified polar head group in human keratinocytes exposed to the radical generator AAPH." *Arch. Biochem. Biophys.*, **2014**, *548*, 38-45.

⁴⁵ R. C. Taylor, S. P. Cullen y S J. Martin. "Apoptosis: controlled demolition at the cellular level." *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **2008**, *9*, 231-241.

⁴⁶ (a) B. Fadeel, y S.Orrenius. "Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in human disease." *J. Intern. Med.*, **2005**, *258*, 479–517. (b) P. Goswami, N. Joshi, y S. Singh. "Neurodegenerative signaling factors and mechanisms in Parkinson's pathology." **2017**, *43*, 104-112.

⁴⁷ M. O. Hengartner. "The biochemistry of apoptosis." *Nature*, **2000**, *407*, 770-776.

⁴⁸ C. Wang y R. J. Youle. "The Role of Mitochondria in Apoptosis." *Annu. Rev. Genet.*, **2009**, *43*, 95–118.

⁴⁹ M. E. Shawgo, S. N. Shelton y J. D. Robertson. "Caspase-9 Activation by the Apoptosome Is Not Required for Fas-mediated Apoptosis in Type II Jurkat Cells." *J. Biol. Chem.*, **2009**, *284*, 33447-33455.

⁵⁰ A. Porras e I. Marzo. "Apoptosis: una forma controlada de muerte celular." SEBBM Divulgación la Ciencia al Alcance de la Mano, **2010**.

⁵¹ B. He, N. Lu, y Z. Zhou. "Cellular and nuclear degradation during apoptosis." *Curr. Opin. Cell. Biol.*, **2009**, 21, 900-912.

⁵² G. S. Kopeina, E. A. Prokhorova, I. N. Lavrik, y B. Zhivotovsky. "Alterations in the nucleocytoplasmic transport in apoptosis: Caspases lead the way." *Cell Prolif.*, **2018**, 51, 12467-12480.

⁵³ C. J. F. Van Noorden. "The history of Z-VAD-FMK, a tool for understying the significance of caspase inhibition." *Acta histochem.*, **2001**, 103, 241-251.

Experimental

E.1. Procedimientos generales y materiales

Los compuestos descritos en este trabajo se han preparado mediante técnicas de Schlenk convencionales y han sido caracterizados mediante espectroscopia de infrarrojo, resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{31}P , ^{19}F , ^{13}C (APT, HSQC, HMBC), y ^{15}N , ^1H -HMQC a temperatura ambiente y a temperatura variable cuando la caracterización del producto lo ha requerido, así como por espectrometría de masas y análisis elemental. En el caso de los complejos de los que se han obtenido monocristales adecuados, se han podido caracterizar por difracción de rayos-X sobre monocristal.

E.1.1. Espectroscopia de infrarrojo

Los espectros infrarrojos se registraron sobre la muestra sólida de cada uno de los productos en el espectrofotómetro de infrarrojo Perkin-Elmer Spectrum 100 FT-IR Spectrometer, que cubre la región comprendida entre 4000 y 250 cm^{-1} , con Universal ATR Sampling Accessory.

E.1.2. Espectros de resonancia magnética nuclear

Los espectros de resonancia magnética nuclear se han realizado en los espectrómetros Bruker ARX-300, Bruker AV-300, Bruker AV-400, Bruker AV-400robot, y Bruker AV-500 utilizando SiMe_4 , H_3PO_4 (85%), y CFCl_3 como referencias para ^1H , ^{13}C , ^{31}P , y ^{19}F RMN, respectivamente.

E.1.3. Espectrometría de masas

Los equipos utilizados para llevar a cabo las medidas de espectrometría de masas han sido Bruker Esquire 3000+, Bruker Autoflex III Maldi-TOF, y Bruker Microflex Maldi-TOF. Para las medidas que se han llevado a cabo mediante la técnica MALDI se ha utilizado la matriz DCTB.

E.1.4. Análisis elemental

El análisis elemental (C, H, N, S) de los compuestos incluidos en esta memoria ha sido realizado empleando un microanalizador Perkin Elmer 2400 CHNS/O Series II.

E.1.5. Difracción de rayos X

Los monocristales a analizar se montaron sobre fibras de vidrio con una orientación al azar y adheridos con “magic oil”. La recogida de datos se realizó a 100K en un difractómetro Oxford Diffraction Xcalibur CCD usando radiación Mo-K α ($\lambda=0.71073$ Å) con monocromador de grafito y situando el detector a una distancia nominal de 5.0 cm.

E.1.6. Productos de partida

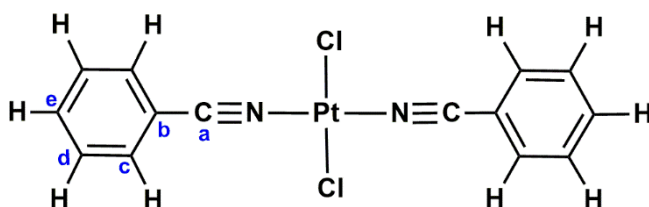
Los productos de partida dicloruro de platino (PtCl₂), benzonitrilo (C₇H₅N), propionitrilo (C₃H₅N), *p*-fluorobenzonitrilo (C₇H₄NF), *p*-*terc*-butilbenzonitrilo (C₁₁H₁₃N), 3,5-dimetilbenzonitrilo (C₉H₉N), 2,4,6-trimetilbenzonitrilo (C₁₀H₁₁N), hidróxido de tetrabutilamonio (C₁₆H₃₇NO), agua destilada (H₂O), amoníaco (NH₃), hidracina hidrato (N₂H₆O), *terc*-butilamina (C₄H₁₁N), *p*-toluidina (C₇H₉N), 4-dimetilaminopiridina (C₇H₁₀N₂), 2-aminopiridina (C₅H₆N₂), trifenilfosfano (C₁₈H₁₅P), tribencilfosfano (C₂₁H₂₁P), difenilfosfanobenzaldehído (C₁₉H₁₅OP), bis(diciclohexilfosfano)metano (C₂₅H₄₆P₂), bis(difenilfosfano)metano (C₂₅H₂₂P₂), bis(difenilfosfano)etano (C₂₆H₂₄P₂), bis(difenilfosfano)eteno (C₂₆H₂₂P₂), *terc*-butilisonitrilo (NC₅H₉), Iodo (I₂), Bromo (Br₂), dicloriodobenceno (Cl₂IPh), dióxido de azufre (SO₂), ácido tetrafluoroborico (HBF₄), tetrafluoroborato de trimetiloxonio (Me₃OB₄F), ácido bromhídrico (HBr), ácido clorhídrico (HCl), trietilamina (C₆H₁₅N), perclorato de plata (AgClO₄), bromuro de tetrabutilamonio (C₁₆H₃₆Br), acetonitrilo (C₂H₃N), triflato de plata (AgSO₃CF₃), metil litio (LiCH₃), , metanol (CH₃OH), y borohidruro de tetrabutilamonio (C₁₆H₄₀B) se compraron a diferentes proveedores.

E.2. Síntesis y caracterización de complejos de platino

▪ Complejo *trans*-[PtCl₂(NPh)₂] (**1a**)

Se introducen 5.00 mL de benzonitrilo en un matraz de 50.0 mL y se añaden 2.01 g (7.56 mmol) de PtCl₂ formando una suspensión que se calienta a ebullición. Tras 4 horas a reflujo, la disolución amarilla se deja enfriar lentamente hasta que alcanza temperatura ambiente consiguiendo la precipitación de un sólido amarillo que se filtra y lava con 3 mL de éter dietílico (3 veces). Finalmente, se seca por succión.

Rendimiento: 2.67 g, 75%



Análisis calculado para C₁₄H₁₀Cl₂N₂Pt: C, 35.61; H, 2.13; N, 5.93. Experimental: C, 35.93; H, 2.09; N, 6.05.

IR (cm⁻¹): 3057 d (st. C-H Ar.), 3033 d (st. C-H Ar.), 2284 m (st. C≡N), 1591 m (st. C-C Ar.), 1445 m (st. C-C Ar.), 758 f (δ C-H Ar.), 681 f (δ C-H Ar.), 341 f (st. Pt-Cl).

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz, 298K): δ 7.82 (H^c y H^e, 6H, m), 7.63 (H^d, 4H, m) ppm.

¹³C-RMN (APT) (CD₂Cl₂, 75 MHz, 298K): δ 135.94 (C^e), 134.27 (C^c), 130.05 (C^d), 117.47 (C^a), 109.46 (C^b) ppm.

MS (MALDI+): [PtCl(NCPh)₂]DCTB⁺ 687.1 *m/z*.

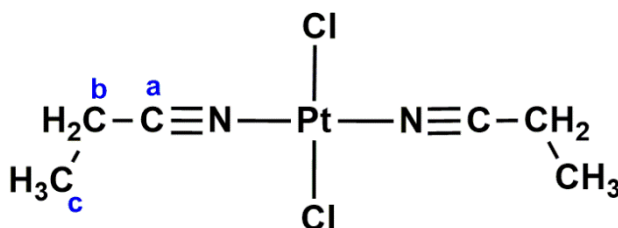
Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, partiendo de una disolución saturada del complejo en diclorometano por lenta evaporación del disolvente.

▪ Complejo *trans*-[PtCl₂(NCCH₂CH₃)₂] (**1b**)

Se introducen 875 mg (3.29 mmol) de PtCl₂ junto con 5.00 mL de propionitrilo que actúa como disolvente de la reacción y la suspensión formada se calienta a ebullición.

Tras dos horas a reflujo se observa que la suspensión ha cambiado de color de marrón a amarillo. Se detiene la agitación y se deja enfriar lentamente consiguiendo un sólido amarillo que se filtra, se lava con 2.00 mL de éter dietílico (3 veces) y se seca por succión.

Rendimiento: 670 mg, 54%.



Análisis calculado para $C_6H_{10}Cl_2N_2Pt$: C, 19.16; H, 2.68; N, 7.45. Experimental: C, 19.35; H, 2.55; N, 7.48.

IR (cm^{-1}): 2949 d (st. C-H Al.), 2919 d (st. C-H Al.), 2317 m (st. $C\equiv N$), 1457 d (δ C-C Al.), 1407 m (δ C-C Al.), 782 m (γ C-H CH_2), 343 f (st. Pt-Cl).

1H -RMN (CD_2Cl_2 , 300 MHz, 298K): δ 2.84 (H^b , 4H, q, $^3J_{Hb-Hc} = 7.5$), 1.37 (H^c , 6H, t, $^3J_{Hc-Hb} = 7.5$) ppm.

^{13}C -RMN (APT) (CD_2Cl_2 , 75 MHz, 298K): δ 119.17 (C^a), 12.78 (C^b), 9.74 (C^c) ppm.

MS (MALDI+): $[PtCl(NCCH_2CH_3)_2]DCTB^+$ 591.2 m/z , $[PtCl(NCCH_2CH_3)_2]^+$ 341 m/z .

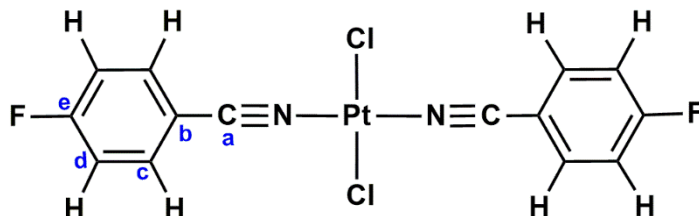
Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, mediante la lenta difusión de éter dietílico sobre una disolución del complejo en diclorometano, en un sistema cerrado a 4°C.

▪ Complejo *trans*- $[PtCl_2(NCC_6H_4F)_2]$ (**1c**)

Sobre una suspensión de 565 mg (2.12 mmol) de $PtCl_2$ en 5.00 mL de tolueno se añaden 2.00 g (16.5 mmol) de 4-fluoronitrilo. La mezcla de reacción se lleva a ebullición y se mantiene a reflujo durante 7 horas. Tras este tiempo se obtiene una suspensión de color ocre. Con objeto de separar el posible de $PtCl_2$ sin reaccionar se extrae la parte disuelta a 60°C, se concentra hasta la mitad de volumen y se enfría en

nevera (4°C) precipitando un sólido amarillo que se filtra y lava con 3.00 mL de éter dietílico (3 veces). Finalmente, se seca por succión.

Rendimiento: 560 mg, 52%.



Análisis calculado para $C_{14}H_8Cl_2F_2N_2Pt$: C, 33.09; H, 1.59; N, 5.51. Experimental: C, 33.25; H, 1.64; N, 5.70.

IR (cm^{-1}): 3063 d (st. C-H Ar.), 3046 d (st. C-H Ar.), 2291 m (st. $C\equiv N$), 1594 f (st. C-C Ar.), 1496 f (st. C-C Ar.), 1234 f (st. C-F.), 1158 f (δ C-F.), 841 f (γ CH_2-CH_3), 544 f (γ CH_2-CH_3), 334 f (st. Pt-Cl).

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz, 298 K): δ 7.89 (H^c , 4H, m), 7.28 (H^d , 4H, m) ppm.

^{19}F -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz, 298 K): δ -96.37 (tt, $^3J_{F-Hd} = 8.0$, $^5J_{F-Hc} = 5.0$) ppm.

MS (MALDI+): $[PtCl(NCC_6H_4F)_2]DCTB^+$ 723.0 m/z .

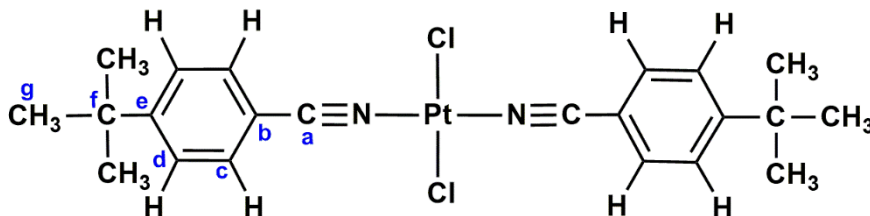
Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, mediante la lenta difusión de éter dietílico sobre una disolución del complejo en diclorometano, en un sistema cerrado a 4°C.

▪ Complejo *trans*- $[PtCl_2(NCC_6H_4C(CH_3)_3)_2]$ (**1d**)

Sobre una suspensión de 1.12 g (4.20 mmol) de $PtCl_2$ en 5.00 mL de tolueno se adicionan 2.20 mL de terc-butilbenzonitrilo (12.6 mmol) y la mezcla se calienta a ebullición. Tras 4 horas a reflujo se observa que la suspensión ha cambiado de color pasando de marrón a amarillo-ocre. Se detiene el calentamiento, se enfría a temperatura ambiente, y se filtra un sólido que es una mezcla de $PtCl_2$ y $[PtCl_2(NCC_6H_4C(CH_3)_3)_2]$. El nitrilo-complejo se disuelve en CH_2Cl_2 quedando el $PtCl_2$ insoluble. La disolución se evapora a sequedad. y el residuo obtenido se trata con éter

dietílico con lo que se obtiene un sólido amarillo que se filtra, se lava con 2 mL de éter dietílico (2 veces) y finalmente, se seca por succión

Rendimiento: 1.89 g, 77%.



Análisis calculado para $C_{22}H_{26}Cl_2N_2Pt$: C, 45.21; H, 4.48; N, 4.79. Experimental: C, 45.02; H, 4.55; N, 4.80.

IR (cm^{-1}): 2966 d (st. C-H), 2949 d (st. C-H), 2280 m (st. $C\equiv N$), 1595 m (st. C-C Ar.), 1180 m (γ CH_3), 1108 m (γ CH_3), 838 f (δ C-H Ar.), 829 f (δ C-H Ar.), 564 f (δ C-H Ar.), 326 f (st. Pt-Cl).

1H -RMN (CD_2Cl_2 , 300 MHz, 298K): δ 7.70 (H^c , 4H, d, $^3J_{Hc-Hd} = 8.7$), 7.54 (H^d , 4H, d, $^3J_{Hd-Hc} = 8.7$), 1.33 (H^g , 18H, s).

^{13}C -RMN (APT) (CD_2Cl_2 , 75 MHz, 298K): δ 159.85 (C^a), 133.72 (C^c), 126.81 (C^d), 117.27 (C^b), 105.90 (C^e), 35.80 (C^f), 30.97 (C^g).

MS (MALDI+): $[Pt(NCC_6H_4C(CH_3)_3)_2]^+$ 339.5 m/z .

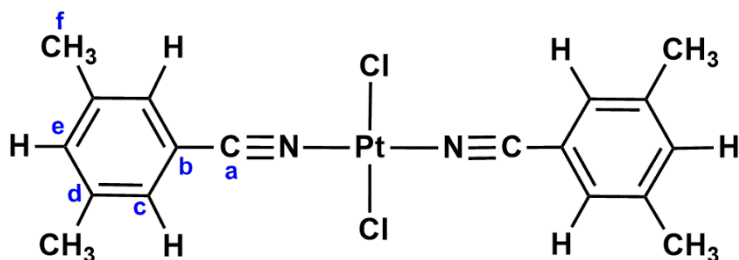
Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, mediante la lenta difusión de éter dietílico sobre una disolución del complejo en diclorometano, en un sistema cerrado a 4°C.

▪ Complejo *trans*- $[PtCl_2(NCC_6H_3(CH_3)_2)_2]$ (**1e**)

Sobre una suspensión de 510 mg (1.92 mmol) de $PtCl_2$ en 5.00 mL de tolueno se adicionan 1.47 g (11.5 mmol) de 3,5-dimetilbenzonitrilo. La suspensión, inicialmente de color marrón, se calienta a ebullición y se mantiene a reflujo durante 6 horas. Se observa que la suspensión cambia de color pasando de marrón a amarillo. Transcurrido el tiempo indicado, la mezcla de reacción se deja enfriar hasta

temperatura ambiente, y el precipitado amarillo se filtra, se lava con 2.00 mL de tolueno y con 2.00 mL de éter dietílico (2 veces) y se seca por succión.

Rendimiento: 770 mg, 76%.



Análisis calculado para $C_{18}H_{18}Cl_2N_2Pt$: C, 40.92; H, 3.43; N, 5.30. Experimental: C, 40.85; H, 3.40; N, 5.22.

IR (cm^{-1}): 2912 d (st. C-H), 2292 m (st. $C\equiv N$), 1593 m (st. C-C Ar.), 1429 m (st. C-C Ar.), 1048 m (γ CH_3), 852 f (δ C-H Ar.), 675 f (δ C-H Ar.), 325 f (st. Pt-Cl).

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz, 298K): δ 7.42 (H^c , 4H, s), 7.35 (H^e , 2H, s), 2.38 (H^f , 12H, s)

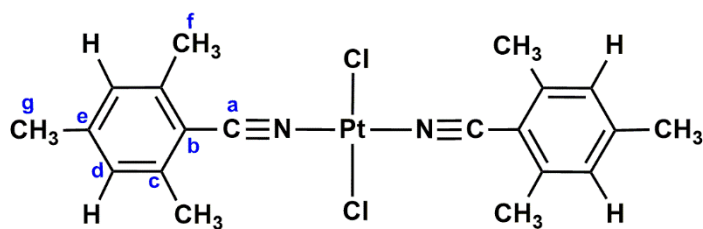
MS (MALDI+): $[PtCl(NCC_6H_3(CH_3)_2)_2]DCTB^+$ 743.5 m/z .

Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, mediante la lenta difusión de éter dietílico sobre una disolución del complejo en diclorometano, en un sistema cerrado a 4°C.

▪ Complejo *trans*- $[PtCl_2(NCC_6H_2(CH_3)_3)_2]$ (**1f**)

Sobre una suspensión de 501 mg (1.88 mmol) de $PtCl_2$ en 5.00 mL de tolueno se adicionan 1.63 g (11.3 mmol) de 2,4,6-trimetilbenzonitrilo y la mezcla se calienta a ebullición manteniéndola a reflujo durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, la suspensión inicial de color marrón se transforma en una suspensión de color amarillo y cesa el calentamiento dejando que la reacción alcance temperatura ambiente. El precipitado amarillo se filtra y el sólido se lava primero con 2.00 mL de tolueno y después con 2.00 mL de éter dietílico (2 veces), secándolo por succión.

Rendimiento: 870 mg, 83%.



Análisis calculado para $C_{20}H_{22}Cl_2N_2Pt$: C, 43.17; H, 3.99; N, 5.03. Experimental: C, 43.30; H, 4.10; N, 5.22.

IR (cm^{-1}): 2914 d (st. C-H), 2279 m (st. $C\equiv N$), 1603 f (st. C-C Ar.), 1418 d (st. C-C Ar.), 1038 d (γ CH_3), 851 f (δ C-H Ar.), 575 m (δ C-H Ar.), 337 f (st. Pt-Cl).

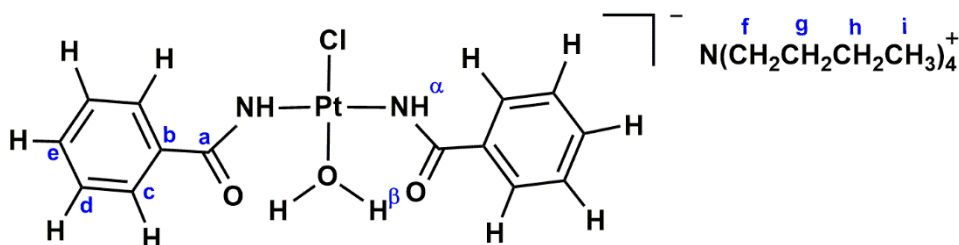
1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz, 298K): δ 6.99 (H^d , 4H, s), 2.55 (H^f , 12H, s), 2.38 (H^g , 6H, s).

MS (MALDI⁺): $[PtCl(NCC_6H_2(CH_3)_3)_2]DCTB^+$ 771.5 m/z .

▪ Complejo $[NBu_4]trans-[PtCl(NHCOPh)_2(H_2O)]$ (**2a**)

Sobre una disolución de 1.17 g (2.47 mmol) de $trans-[PtCl_2(NCPh)_2]$ en 20.0 mL de CH_2Cl_2 se adicionan 5.00 mL (5.00 mmol) de NBu_4OH (1 M) y unas gotas de agua destilada. La reacción se mantiene en agitación, a temperatura ambiente, durante 1 hora. En este tiempo se observa un cambio de color de la disolución de amarillo a naranja. Transcurrido el tiempo indicado, la disolución naranja se evapora a sequedad y el residuo se trata con 2.00 mL de isopropanol, dando lugar a un precipitado que se filtra, se lava con 2.00 mL de isopropanol y después con 2.00 mL de éter dietílico (3 veces) y finalmente se seca por succión.

Rendimiento: 1.23 g, 68%.



Análisis calculado para $C_{30}H_{50}ClN_3O_3Pt$: C, 49.27; H, 6.89; N, 5.75. Experimental: C, 48.95; H, 6.60; N, 5.56.

IR (cm⁻¹): 3398 d (st. N-H), 3382 d (st. O-H), 2957 m (st. C-H Ar.), 2872 d (st. C-H Ar.), 1602m (st. C=O), 1561 m (st. N-C), 1485 d (st. C-C Ar.), 1453 f (st. C-C Ar.), 1381 d (st. C-C Ar.), 882 d (NBu₄), 801 m (δ C-H Ar.), 784 m (δ C-H Ar.), 736 d (NBu₄), 699 f (δ C-H Ar.), 672 f (δ C-H Ar.), 648 m (δ C-H Ar.), 338 m (st. Pt-Cl).

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz, 298K): δ 12.39 (H^β, 2H, s.a.), 7.72 (H^c, 4H, d, ³J_{Hc-Hd}=6.9), 7.39 (H^d y H^e, 6H, m), 5.92 (H^α, 2H, s. a.), 3.34 (H^f, 8H, m), 1.64 (H^g, 8H, m), 1.40 (H^h, 8H, sex, ³J_{Hh-Hf/Hi} = 7.4), 0.93 (Hⁱ, 12H, t, ³J_{Hi-Hh} = 7.4) ppm.

¹³C-RMN (APT) (CD₂Cl₂, 75 MHz, 298K): δ 177.38 (C^a), 139.10 (C^b), 130.29 (C^e), 128.61 (C^d), 127.01 (C^c), 59.35 (C^f), 24.59 (C^g), 20.25 (C^h), 13.96 (Cⁱ) ppm.

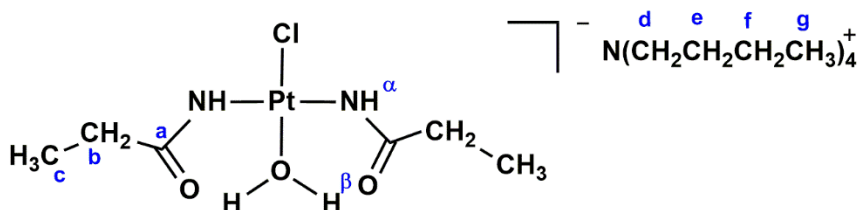
MS (HRMS-): *trans*-[PtCl(NHCOPh)₂(H₂O)]⁻ 489.0362 *m/z*.

Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, mediante la lenta difusión de éter dietílico sobre una disolución del complejo en diclorometano, en un sistema cerrado a 4°C.

▪ Complejo [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOCH₂CH₃)₂(H₂O)] (**2b**)

Sobre una disolución de 122 mg (0.323 mmol) de *trans*-[PtCl₂(NCCH₂CH₃)₂] en 20.0 mL de CH₂Cl₂ se añaden 646 µl (0.646 mmol) de NBu₄OH junto con unas gotas de agua destilada. La reacción se deja en agitación, a temperatura ambiente, durante 7 horas. Transcurrido ese tiempo, la disolución se evapora a sequedad y sobre el residuo se añade 1.00 mL de agua destilada consiguiendo un sólido que se filtra, lava con 3.00 mL de éter dietílico (4 veces) y se seca por succión.

Rendimiento: 60 mg, 28%.



Análisis calculado para C₂₂H₅₀ClN₃O₃Pt: C, 41.60; H, 7.93; N, 6.62. Experimental: C, 41.55; H, 7.90; N, 6.63.

IR (cm⁻¹): 3537 d (st. N-H), 3326 d (st. O-H), 2958 m (st. C-H Ar.), 2874 d (st. C-H Ar.), 1580 f (st. C=O), 1481 f (st. N-C), 1418 d (CH₂-CH₃), 1381 m (CH₂-CH₃), 884 m (NBu₄), 737 d (NBu₄), 326 m (st. Pt-Cl).

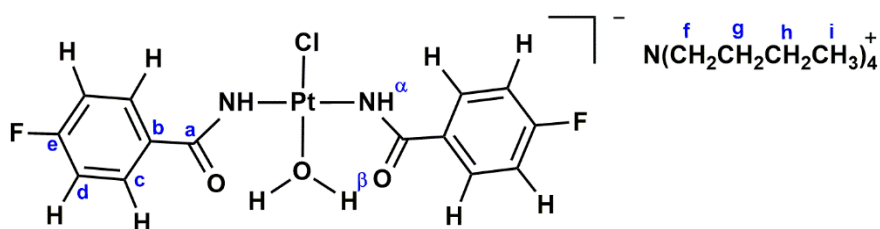
¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz, 298K): δ 12.34 (H^b, 2H, s.a.), 4.97 (H^a, 2H, s.a.), 3.38 (H^d, 8H, m), 2.08 (H^b, q, ³J_{Hb-Hc} = 7.7), 1.72 (H^e, 8H, m), 1.49 (H^f, 8H, sex, ³J_{Hf-Hg/He} = 7.4), 1.05 (H^c y H^g, 18H, m).

MS (ESI⁻): [Pt(NHCOCH₂CH₃)₂(H₂O)]⁻ 393.0 *m/z*

▪ Complejo [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOC₆H₄F)₂(H₂O)] (**2c**)

Sobre una disolución de 404 mg (0.795 mmol) de *trans*-[PtCl₂(NC(C₆H₄F)₂)] en 20.0 mL de CH₂Cl₂ se adicionan 1.60 mL (1.60 mmol) de una disolución de NBu₄OH de concentración 1 M y 0.15 mL de agua. La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente y a continuación se evapora a sequedad. Sobre el residuo obtenido se añaden 4.00 mL de éter y unas gotas de isopropanol consiguiendo un precipitado que se filtra y lava primero con 3.00 mL éter dietílico (2 veces) y después con 3.00 mL n-hexano (2 veces). Finalmente, se seca por succión.

Rendimiento: 157 mg, 26%.



Análisis calculado para C₃₀H₄₈ClF₂N₃O₃Pt: C, 46.96; H, 6.31; N, 5.48. Experimental: C, 46.99; H, 6.41; N, 5.57.

IR (cm⁻¹): 3401 d (st. N-H y st. O-H), 2960 d (st. C-H Ar.), 2873 d (st. C-H Ar.), 1609 f (st. C=O), 1563 m (st. N-C), 1487 d (st. C-C Ar.), 1451 f (st. C-C Ar.), 1377 d (st. C-C Ar.), 1221 f (st. C-F Ar.), 1157 f (st. C-F Ar.), 881 d (NBu₄), 857 f (δ C-H Ar.), 760 m (δ C-H Ar.), 750 m (δ C-H Ar.), 654 m (δ C-H Ar.), 587 f (δ C-H Ar.), 337 m (st. Pt-Cl).

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz, 298K): δ 12.15 (H^b , 2H, s.a.), 7.69 (H^c , 4H, dd, $^3J_{\text{H}^c-\text{H}^d} = 8.7$, $^4J_{\text{H}^c-\text{F}} = 5.4$), 7.00 (H^d , 4H, t, $^3J_{\text{H}^d-\text{H}^c/\text{F}} = 8.7$), 5.88 (H^a , 2H, s.a.), 3.42 (H^f , 8H, m), 1.62 (H^g , 8H, m), 1.37 (H^h , 8H, sex, $^3J_{\text{H}^h-\text{H}^g/\text{H}^i} = 7.2$), 0.91 (H^i , 12H, t, $^3J_{\text{H}^i-\text{H}^h} = 7.2$) ppm.

^{13}C -RMN (APT) (CD_2Cl_2 , 75 MHz, 298K): δ 176.33 (C^a), 166.06 (C^e), 135.49 (C^b), 129.2 (C^c , d, $^3J_{\text{C}-\text{F}}=9.1$), 115.3 (C^d , d, $^2J_{\text{C}-\text{F}}=22.4$), 59.55 (C^f), 24.69 (C^g), 20.34 (C^h), 13.98 (C^i) ppm.

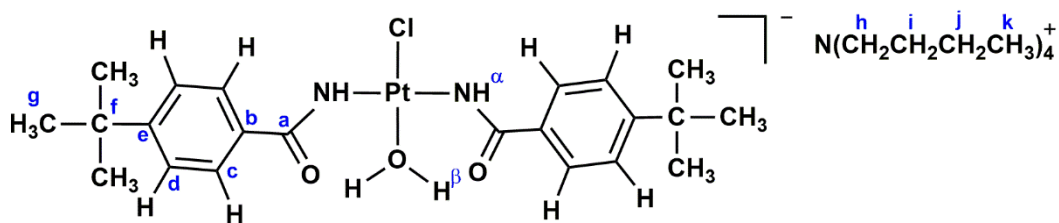
^{19}F -RMN (CD_2Cl_2 , 282 MHz, 298K): δ -113.6 (tt, $^3J_{\text{F}-\text{H}} = 8.6$ Hz, $^4J_{\text{F}-\text{H}} = 5.4$) ppm.

MS (ESI $^-$): $[\text{PtCl}(\text{NHCOC}_6\text{H}_4\text{F})_2(\text{H}_2\text{O})]^-$ 524.1 m/z .

▪ Complejo $[\text{NBu}_4]\text{trans}[\text{PtCl}(\text{NHCOC}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2(\text{H}_2\text{O})]$ (**2d**)

Sobre una disolución de 648 mg (1.22 mmol) de $\text{trans}[\text{PtCl}_2(\text{NCC}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)_2)_2]$ en 20.0 mL de CH_2Cl_2 se añaden 2.44 mL (2.44 mmol) de NBu_4OH y unas gotas de agua destilada. La reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante dos horas, tras lo cual se evapora a sequedad. Sobre el residuo se añade isopropanol dando lugar a un sólido que se filtra, se lava con 2.00 mL de isopropanol, después con 3.00 mL de éter (3 veces) y finalmente se seca por succión.

Rendimiento: 531 mg, 53%.



Análisis calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{66}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{Pt}$: C, 55.11; H, 7.89; N, 4.98. Experimental: C, 55.15; H, 7.81; N, 4.93.

IR (cm^{-1}): 3395 d (st. N-H y st. O-H), 2958 m (st. C-H Ar.), 2870 d (st. C-H Ar.), 1597 m (st. C=O), 1551 m (st. N-C), 1451 f (st. C-C Ar.), 1378 d (st. C-C Ar.), 883 d (NBu_4), 851 m (δ C-H Ar.), 739 d (NBu_4), 636 m (δ C-H Ar.), 648 m (δ C-H Ar.), 335 f (st. Pt-Cl).

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz, 233K): δ 12.44 (H^{f} , 2H, s.a.), 7.65 (H^{d} , 4H, d, $^3J_{\text{Hd-Hc}} = 8.5$), 7.40 (H^{c} , 4H, d, $^3J_{\text{Hd-Hc}} = 8.5$), 5.91 (H^{a} , 2H, s.a.), 3.32 (H^{h} , 8H, m), 1.65 (H^{i} , 8H, m), 1.42 (H^{j} , 8H, sex, $^3J_{\text{Hj-Hi/Hk}} = 7.2$), 1.34 (H^{g} , 18H, s), 0.97 (H^{k} , 12H, t, $^3J_{\text{Hk-Hj}} = 7.2$).

^{13}C -RMN (APT) (CD_2Cl_2 , 75 MHz, 298K): δ 177.12 (C^{a}), 153.47 (C^{e}), 135.81 (C^{b}), 126.54 (C^{d}), 125.33 (C^{c}), 59.14 (C^{h}), 34.99 (C^{f}), 31.33 (C^{g}), 24.36 (C^{i}), 20.07 (C^{j}), 13.79 (C^{k}) ppm.

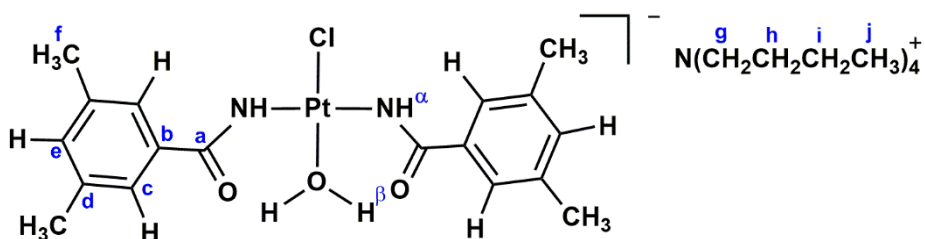
MS (ESI $^-$): $[\text{PtCl}(\text{NHCOC}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_3)]^-$ 406.1 m/z .

Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, mediante la lenta difusión de éter dietílico sobre una disolución del complejo en diclorometano, en un sistema cerrado a 4°C.

▪ Complejo $[\text{NBu}_4]\text{trans}[\text{PtCl}(\text{NHCOC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2)_2(\text{H}_2\text{O})]$ (**2e**)

Sobre una disolución de 462 mg (0.874 mmol) de $\text{trans}[\text{PtCl}_2(\text{NCC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2)_2]$ en 20.0 mL de CH_2Cl_2 se adicionan 1.75 mL (1.75 mmol) de una disolución de NBu_4OH 1 M y unas gotas de agua. La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación se evapora a sequedad. Sobre el residuo obtenido se añaden 4.00 mL de éter y unas gotas de isopropanol consiguiendo un precipitado verde que se filtra, se lava con 2.00 mL de éter dietílico (2 veces) y se seca por succión.

Rendimiento: 200 mg, 29%.



Análisis calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{58}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{Pt}$: C, 51.86; H, 7.42; N, 5.34. Experimental: C, 51.99; H, 7.41; N, 5.29.

IR (cm^{-1}): 3535 d (st. N-H), 3312 d (st. O-H), 2953 m (st. C-H), 2872 m (st. C-H), 1568 f (st. C=O y st. N=C), 1483 f (st. C-C Ar.), 1455 f (st. C-C Ar.), 1379 d (st. C-C Ar.), 882 d (NBu_4), 866 m (δ C-H Ar.), 751 f (δ C-H Ar.), 708 m (δ C-H Ar.), 342 m (st. Pt-Cl).

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz, 233K): δ 12.29 (H^b , 2H, s.a.), 7.29 (H^c , 4H, s), 6.98 (H^e , 2H, s), 5.98 (H^a , 2H, s), 3.40 (H^g , 8H, m), 2.28 (H^f , 12H, s), 1.60 (H^h , 8H, m), 1.35 (H^i , 8H, sex, $^3J_{\text{H}^i-\text{H}^h/\text{H}^j} = 7.3$), 0.88 (H^j , 12H, t, $^3J_{\text{H}^j-\text{H}^i} = 7.3$)

^{13}C -RMN (APT) (CDCl_3 , 75 MHz, 298K): δ 177.23 (C^a), 138.20 (C^b), 137.50 (C^d), 131.32 (C^e), 124.24 (C^c), 58.62 (C^g), 24.09 (C^h), 21.20 (C^f), 19.68 (C^i), 13.67 (C^j) ppm.

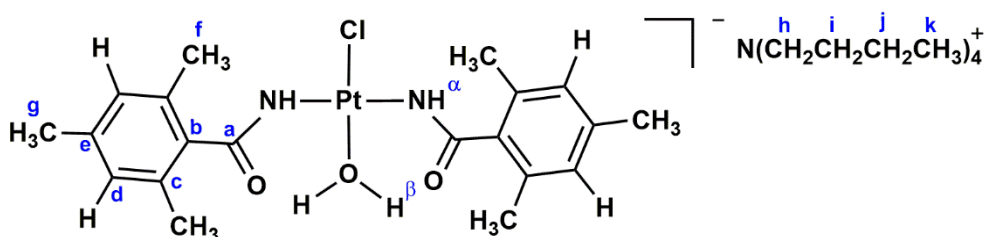
MS (ESI $^-$): $[\text{Pt}(\text{NHCOC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2)_2]^-$ 490.1 m/z .

Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, mediante la lenta difusión de éter dietílico sobre una disolución del complejo en CH_2Cl_2 , en un sistema cerrado a 4°C.

▪ Complejo $[\text{NBu}_4]\text{trans-}[\text{PtCl}(\text{NHCOC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2)_2(\text{H}_2\text{O})]$ (**2f**)

Sobre una disolución de 121 mg (0.217 mmol) de $\text{trans-}[\text{PtCl}_2(\text{NCC}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3)_2]$ en 20.0 mL de CH_2Cl_2 se adicionan 430 μL de una disolución de NBu_4OH 1M (0.431 mmol) y unas gotas de agua. La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación se evapora a sequedad. Sobre el residuo obtenido se añaden 3.00 mL de éter dietílico y unas gotas de agua dando lugar a un sólido amarillo que se filtra, se lava con 2.00 mL de éter dietílico (3 veces) y se seca por succión.

Rendimiento: 89 mg, 51%.



Análisis calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{65}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{Pt}$: C, 53.51; H, 7.89; N, 5.06. Experimental: C, 52.28; H, 8.08; N, 5.18.

IR (cm^{-1}): 3378 d (st. N-H), 3368 d (st. O-H), 2959 m (st. C-H), 2873 m (st. C-H), 1610 m (st. C=O), 1575 f (st. N=C), 1456 f (st. C-C Ar.), 1379 d (st. C-C Ar.), 876 d (NBu_4), 858 f (δ

C-H Ar.), 792 f (δ C-H Ar.), 738 d (δ C-H Ar.), 685 f (st. Pt-Cl), 598 f (st. Pt-Cl), 343 m (st. Pt-Cl).

^1H -RMN (CD_2Cl_2 , 300 MHz, 298K): δ 12.15 (H^β , 2H, s.a.), 6.73 (H^d , 4H, s), 5.22 (H^a , 2H, s), 3.34 (H^h , 8H, m), 2.34 (H^f , 12H, s), 2.20 (H^g , 6H, s), 1.62 (H^i , 8H, m), 1.42 (H^j , 8H, sex, $^3J_{\text{Hj-Hi/Hk}} = 7.3$), 0.95 (H^k , 12H, t, $^3J_{\text{Hk-Hj}} = 7.3$).

^{13}C -RMN (APT) (CD_2Cl_2 , 75 MHz, 298K): δ 180.15 (C^a), 139.58 (C^b), 136.50 (C^e), 133.13 (C^c), 127.66 (C^d), 58.77 (C^h), 23.89 (C^i), 20.74 (C^g), 19.67 (C^j), 19.26 (C^f), 13.37 (C^k) ppm.

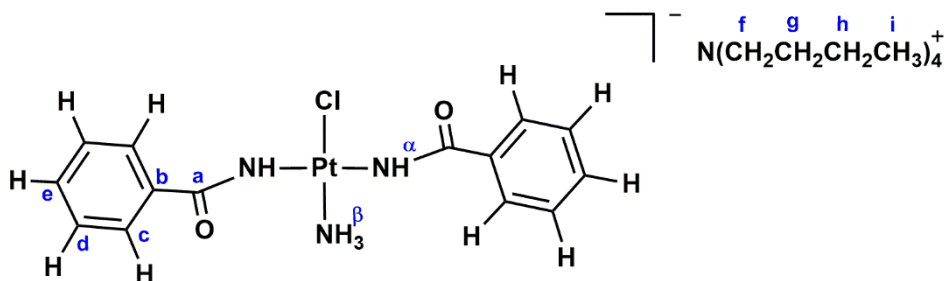
MS (MALDI-): $[\text{PtCl}(\text{NHCO}(\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3)_2(\text{H}_2\text{O}))]^-$ 572.0 m/z .

Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, mediante la lenta difusión de éter dietílico sobre una disolución del complejo en CH_2Cl_2 , en un sistema cerrado a 4°C.

▪ Complejo $[\text{NBu}_4]\text{trans-}[\text{PtCl}(\text{NH}_3)(\text{NHCOPh})_2]$ (**3**)

Sobre una disolución de 167 mg (0.229 mmol) de $[\text{NBu}_4]\text{trans-}[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{H}_2\text{O})]$ en 2 mL de CH_2Cl_2 , en atmosfera de argón y en presencia de MgSO_4 activado se introduce amoníaco gaseoso a -30°C. Tras 5 horas de reacción se deja que la mezcla alcance lentamente una temperatura de 20°C. Se filtra la mezcla para separar el MgSO_4 y al residuo líquido se le añaden 5 mL de éter dietílico seco con lo que precipita un sólido blanco que se filtra y se seca a vacío.

Rendimiento: 107 mg, 64%



Análisis calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{Pt}$: C, 49.34; H, 7.04; N, 7.67. Experimental: C, 49.47; H, 7.02; N, 7.70.

IR (cm⁻¹): 3391 d (st. N-H), 3379 d (st. N-H), 2955 m (st. C-H), 2872 d (st. C-H), 1614 m (st. C=O), 1590 m (st. N=C), 1554 m (st. C-C Ar.), 1485 m (st. C-C Ar.), 1448 f (st. C-C Ar.), 1430 f (st. C-C Ar.), 1382 d (st. C-C Ar.), 882 d (st. NBu₄), 737 d (st. NBu₄), 694 f (δ C-H Ar.), 676 f (δ C-H Ar.), 639 m (δ C-H Ar.), 322 f (st. Pt-Cl).

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 400 MHz, 298K): δ 7.69 (H^c, 4H, dd, ³J_{Hc-Hd} = 6.1, ⁴J_{Hc-He} = 1.4), 7.36 (H^d y H^e, 6H, m), 5.98 (H^β, 3H, s), 5.71 (H^α, 2H, s), 3.28 (H^f, 8H, m), 1.58 (H^g, 8H, m), 1.34 (H^h, 8H, sex, ³J_{Hh-Hg/Hi} = 7.3), 0.91 (Hⁱ, 12H, t, ³J_{Hi-Hh} = 7.3) ppm.

¹³C-RMN (APT) (CD₂Cl₂, 100 MHz, 298K): δ 175.22 (C^a), 140.57 (C^b), 129.59 (C^e), 128.38 (C^d), 127.04 (C^c), 59.28 (C^f), 24.54 (C^g), 20.24 (C^h), 13.96 (Cⁱ) ppm.

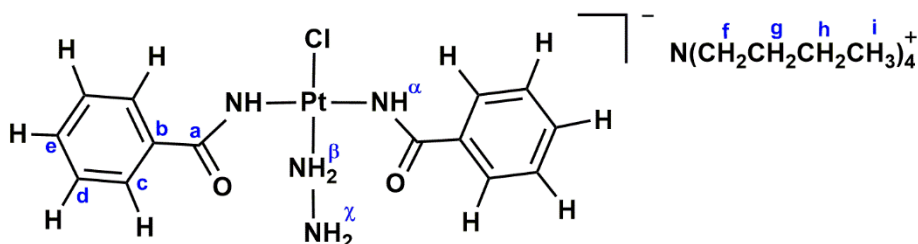
¹⁵N,¹H-HMQC (CD₂Cl₂, 400 MHz, 233K): δ -63.14, 5.98 (N^β, H^β); 85.15, 5.71 (N^α, H^α) ppm.

MS (HRMS-): [PtCl(NHCOPh)₂(NH₃)]⁻ 487.0506 *m/z*.

▪ Complejo [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOPh)₂(NH₂NH₂)] (4)

Sobre una disolución de 200 mg (0.274 mmol) de [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOPh)₂(H₂O)] en 10 mL de CH₂Cl₂, en atmosfera de argón y en presencia de MgSO₄ activado se introducen 54 μL (1.096 mmol) de hidrazina a -30°C. Tras 3 horas de reacción, en las que se deja que la mezcla alcance una temperatura de 20°C, se renueva el MgSO₄ y la hidrazina añadiendo de nuevo 54 μL. Se deja la mezcla 3 horas en agitación, tras lo cual se filtra para separar el MgSO₄. El residuo líquido se concentra hasta 1 mL y se le añaden 5 mL de éter dietílico seco, con lo que precipita un sólido blanco que se filtra y se seca a vacío.

Rendimiento: 164 mg, 76%



Análisis calculado para $C_{30}H_{52}ClN_5O_2Pt$: C, 48.35; H, 7.03; N, 9.40. Experimental: C, 48.46; H, 7.01; N, 9.50.

IR (cm^{-1}): 3383 d (st. N-H), 3352 d (st. N-H), 2959 m (st. C-H), 2873 d (st. C-H), 1604 f (st. C=O), 1556 f (st. N=C), 1485 m (st. C-C Ar.), 1450 f (st. C-C Ar.), 1380 d (st. C-C Ar.), 881 d (st. NBu_4), 738 d (st. NBu_4), 698 f (δ C-H Ar.), 308 m (st. Pt-Cl).

1H -RMN (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298K): δ 9.74 (H^β , 2H, s, $^2J_{H\beta-Pt} = 80.0$), 7.74 (H^c , 4H, dd, $^3J_{Hc-Hd} = 6.1$, $^4J_{Hc-He} = 1.4$), 7.37 (H^d y H^e , 6H, m), 5.82 (H^a , 2H, s), 3.62 (H^x , 2H, s.a.), 3.28 (H^f , 8H, m), 1.60 (H^g , 8H, m), 1.36 (H^h , 8H, sex, $^3J_{Hh-Hg/Hi} = 7.3$), 0.94 (H^i , 12H, t, $^3J_{Hi-Hh} = 7.3$) ppm.

^{13}C -RMN (APT) (CD_2Cl_2 , 100 MHz, 298K): δ 175.43 (C^a), 140.31 (C^b), 129.68 (C^e), 128.38 (C^d), 127.04 (C^c), 59.22 (C^f), 24.49 (C^g), 20.21 (C^h), 13.93 (C^i) ppm.

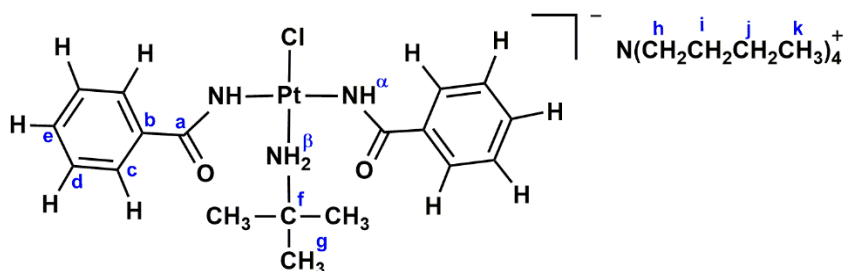
^{15}N , 1H -HMQC (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 233K): δ -18.08, 9.74 (N^β , H^β); 87.26, 5.80 (N^a , H^a); 71.90, 3.62 (N^x , H^x) ppm.

MS (ESI $^-$): $[PtCl(NHCOPh)_2(NH_2NH_2)]^-$ 503.1 m/z .

▪ Complejo $[NBu_4]trans-[PtCl(NHCOPh)_2(NH_2C(CH_3)_3)]$ (**5a**)

Sobre una disolución de 119 mg (0.163 mmol) de $[NBu_4]trans-[PtCl(NHC(O)Ph)_2(H_2O)]$ en 5.00 mL de CH_2Cl_2 seco, en atmosfera de argón y en presencia de tamices moleculares (4 Å), se añaden 35 μ L (0.652 mmol) de *terc*-butilamina y la mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente durante 6 horas observado el cambio de color de amarillo a incoloro. La disolución se concentra casi hasta sequedad y se añaden 4 mL de n-hexano seco con lo que se obtiene un precipitado blanco que se filtra, se lava con 3 ml de n-hexano (2 veces) y se seca a vacío.

Rendimiento: 92 mg, 73 %



Análisis calculado para $C_{34}H_{59}ClN_4O_2Pt$: C, 51.93; H, 7.56; N, 7.12. Experimental: C, 51.85; H, 7.48; N, 7.07.

IR (cm^{-1}): 3401 d (st. N-H), 2959 d (st. C-H), 2873 d (st. C-H), 1615 m (st. C=O), 1557 m (st. N=C), 1451 f (st. C-C Ar.), 1433 f (st. C-C Ar.), 887 m (NBu₄), 708 m (δ C-H Ar.), 693 f (δ C-H Ar.), 320 m (st. Pt-Cl).

1H -RMN (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298K): δ 8.36 (H^b , 2H, s), 7.71 (H^c , 4H, m), 7.36 (H^d y H^e , 6H, m), 5.62 (H^a , 2H, s.a.), 3.49 (H^h , 8H, m), 1.67 (H^i , 8H, m), 1.40 (H^j , 8H, sext, $^3J_{Hj-Hi-Hk} = 7.3$), 1.34 (H^g , 9H, s), 0.93 (H^k , 12H, t, $^3J_{Hk-Hj} = 7.3$) ppm.

^{13}C -RMN (APT) (CD_2Cl_2 , 100 MHz, 298K): δ 174.88 (C^a), 140.97 (C^b), 129.53 (C^e), 128.33 (C^d), 127.01 (C^c), 59.09 (C^h), 54.23 (C^f), 29.75 (C^g), 24.56 (C^i), 20.24 (C^j), 14.00 (C^k) ppm.

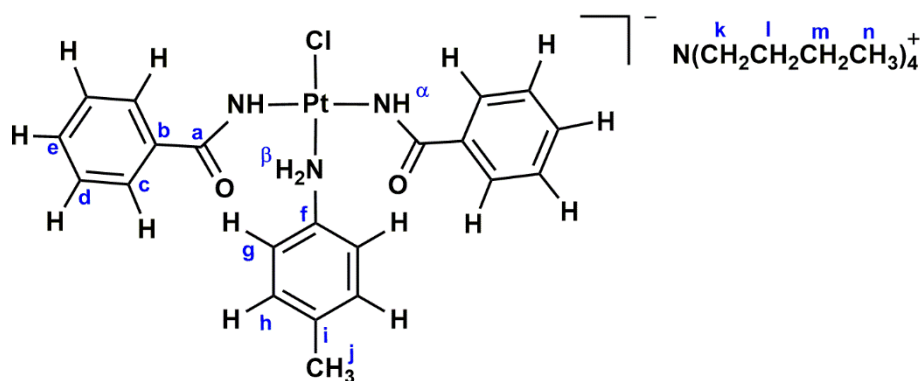
$^{15}N, ^1H$ -HMQC (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 233K): δ -13.20, 8.36 (N^b , H^b); 87.31, 5.62 (N^a , H^a) ppm.

MS (HRMS-): $[PtCl(NH_2C(CH_3)_3)(NHCOPh)_2]^-$ 543.1104 m/z .

▪ Complejo $[NBu_4]trans-[PtCl(NHCOPh)_2(NH_2C_6H_4CH_3)]$ (**5b**)

Sobre una disolución de 117 mg (0.160 mmol) de $[NBu_4]trans-[PtCl(NHCOPh)_2(H_2O)]$ en 5.00 mL de CH_2Cl_2 seco, en atmosfera de argón y en presencia de tamices moleculares (4 Å), se añaden 68.6 mg de *p*-toluidina (0.640 mmol) y la mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 17 horas observando el cambio de color de amarillo a incoloro. Se concentra casi hasta sequedad y se añaden 4 mL de *n*-hexano seco con lo que se obtiene un precipitado blanco que se filtra y seca por succión a vacío.

Rendimiento: 105 mg, 80%



Análisis calculado para $C_{37}H_{57}ClN_4O_2Pt$: C, 54.17; H, 7.00; N, 6.83. Experimental: C, 54.07; H, 6.95; N, 6.80.

IR (cm^{-1}): 3387 d (st. N-H), 2956 d (st. C-H), 2871 d (st. C-H), 1611 m (st. C=O), 1541 m (st. N=C), 1514 m (st. C-C Ar.), 1436 f (st. C-C Ar.), 887 m (NBu₄), 705 m (δ C-H Ar.), 694 f (δ C-H Ar.), 322 f (st. Pt-Cl).

1H -RMN (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298K): δ 10.86 (H^β , 2H, s, $^2J_{H\beta-Pt} = 88.6$), 7.81 (H^c , 4H, m), 7.41 (H^d y H^e , 6H, m), 7.22 (H^h , 2H, d, $^3J_{Hh-Hg} = 8.4$), 7.03 (H^g , 2H, d, $^3J_{Hg-Hh} = 8.4$), 5.75 (H^α , 2H, s.a.), 3.41 (H^k , 8H, m), 2.26 (H^l , 3H, s), 1.67 (H^i , 8H, m), 1.43 (H^m , 8H, sext, $^3J_{Hm-Hl/Hn} = 7.3$), 0.95 (H^n , 12H, t, $^3J_{Hn-Hm} = 7.3$) ppm.

^{13}C -RMN (APT) (CD_2Cl_2 , 100 MHz, 298K): δ 175.47 (C^a), 143.40 (C^f), 140.35 (C^b), 133.74 (C^i), 130.02 (C^h), 129.78 (C^e), 128.44 (C^d), 127.13 (C^c), 121.67 (C^g), 59.20 (C^k), 24.56 (C^l), 21.14 (C^j), 20.25 (C^m), 13.98 (C^n) ppm.

$^{15}N, ^1H$ -HMQC (CD_2Cl_2 , 400MHz, 233K): δ -25.57, 10.86 (N^β , H^β); 87.80, 5.57 (N^α , H^α) ppm.

MS (ESI⁻): $[PtCl(NH_2C_6H_4CH_3)(NHCOPh)_2]^-$ 577.1 m/z .

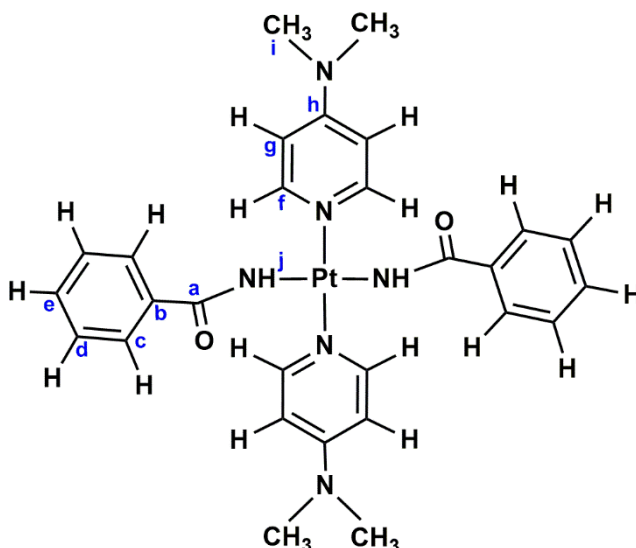
Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, por lenta difusión de n-hexano sobre una disolución del complejo en diclorometano a baja temperatura (4°C).

▪ Complejo *trans*- $[Pt(NHCOPh)_2(NC_5H_4N(CH_3)_2)_2]$ (**6a**)

Se prepara una disolución con 135 mg (0.185 mmol) de $[NBu_4]trans-[PtCl(NHCOPh)_2(H_2O)]$ y 35 mg (0.370 mmol) de 4-(dimetil)aminopiridina en 10.0 mL de

acetona en un tubo provisto de llave de punzón. Una vez cerrado el sistema se calienta a 65°C y se mantiene en esas condiciones durante 2 horas, observando la aparición de un ligero solido blanco, se concentra hasta 3-4 mL y tras enfriar el matraz se filtra, se lava con 1 mL de acetona y se seca por succión.

Rendimiento: 66 mg, 53%



Análisis calculado para $C_{28}H_{32}N_6O_2Pt$: C, 49.48; H, 4.71; N, 12.37. Experimental: C, 49.65; H, 7.78; N, 12.10.

IR (cm^{-1}): 3422 d (st. N-H), 3038 d (st. C-H Ar.), 1724 f (st. C=N), 1609 f (st. C=O), 1568 f (st. C=N), 1548 m (st. N-C), 1449 m (st. C-C), 1428 f (st. C-C Ar.), 1394 d (st. C-C Ar.), 746 m (δ C-H Ar.), 737 f (δ C-H Ar.), 725 m (δ C-H Ar.), 687 f (δ C-H Ar.), 670 m (δ C-H Ar.), 583 f (δ C-H Ar.), 528 f (δ C-H Ar.), 501 f (δ C-H Ar.).

1H -RMN (CD_2Cl_2 , 300 MHz, 298K): δ 8.47 (H^g , 4H, d, $^3J_{Hg-Hf} = 7.2$), 7.72 (H^c , 4H, m), 7.36 (H^d y H^e , 6H, m), 6.40 (H^f , 4H, d, $^3J_{Hf-Hg} = 7.2$), 5.25 (H^j , 2H, s.a.), 3.00 (H^i , 12H, s) ppm.

^{13}C -RMN (APT) (CD_2Cl_2 , 75 MHz, 298K): δ 172.99 (C^a), 154.49 (C^h), 152.88 (C^g), 140.31 (C^b), 129.71 (C^e), 128.36 (C^d), 127.25 (C^c), 107.73 (C^f), 39.56 (C^i) ppm.

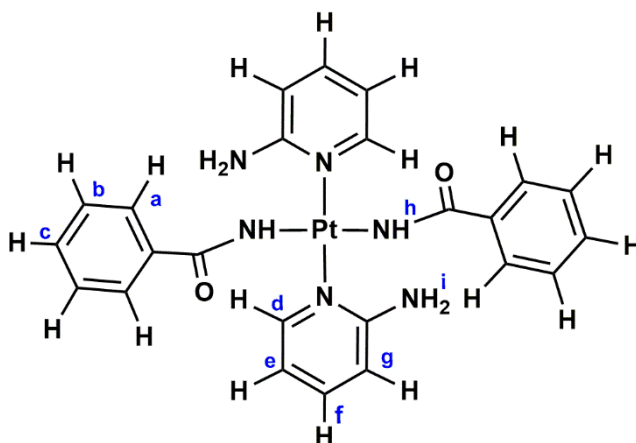
MS (MALDI+): $[Pt((NHCOPh)_2(NC_5H_4N(CH_3)_2)H)]^+$ 584.2 m/z .

Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, por lenta difusión de éter dietílico sobre una disolución del complejo en diclorometano a baja temperatura (4°C).

▪ Complejo *trans*-[Pt((NHCOPh)₂(NC₅H₄NH₂)₂] (**6b**)

Se prepara una disolución que contiene 334 mg (0.457 mmol) de [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOPh)₂(H₂O)] y 86 mg (0.914 mmol) de 2-aminopiridina (proporción 1:2) en 10.0 mL de acetona en un tubo provisto de llave de punzón que permite mantener el sistema a presión superior a la atmosférica. Una vez cerrado el sistema se calienta a 65°C. La reacción se mantiene en esas condiciones en agitación durante 3 horas, observando la aparición de una pequeña cantidad de solido blanco. La suspensión se concentra hasta 3-4 mL y una vez fría, el sólido se filtra, se lava con 1 mL de acetona y se seca por succión.

Rendimiento: 120 mg, 42%



Análisis calculado para C₂₄H₂₄N₆O₂Pt: C, 46.23; H, 3.88; N, 13.48. Experimental: C, 46.25; H, 3.87; N, 13.46.

IR (cm⁻¹): 3390 d (st. N-H), 3090 d (st. C-H Ar.), 2963 d (st. C-H Ar.), 1647 f (st. C=N piridina), 1589 m (st. C=O), 1564 f (st. C=N), 1449 f (st. C-C Ar.), 1435 m (st. C-C Ar.), 1243 m (st. N-C), 710 m (δ C-H Ar.), 696 f (δ C-H Ar.).

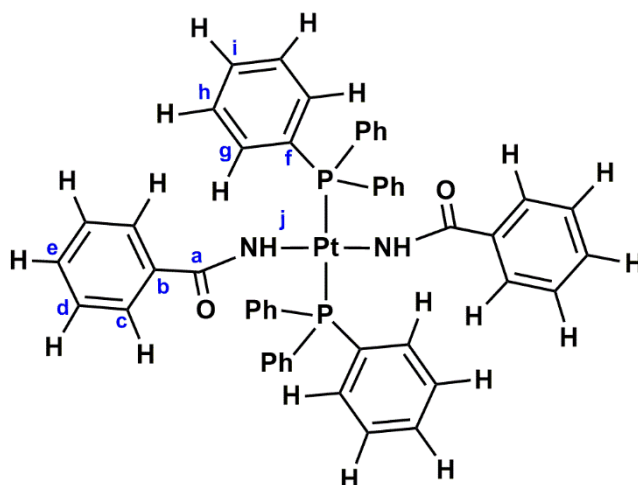
¹H-RMN (DMSO-D₆, 300 MHz, 298K): 8.82 (H^d, 2H, d, ³J_{Hd-He} = 6.3), 7.94 (Hⁱ, 4H, s), 7.74 (H^a, 4H, d, ³J_{Ha-Hb} = 8.0), 7.34 (H^e, 2H, dd, ³J_{He-Hf} = 6.7, ³J_{He-Hd} = 6.3), 7.30-7.26 (H^b y H^c, 6H, m), 6.54 (H^g, 2H, d, ³J_{Hg-Hf} = 6.7), 6.38 (H^f, 2H, t, ³J_{Hf-Hg/He} = 6.7), 5.68 (H^h, 2H, s.a.) ppm

MS (MALDI+): $[\text{Pt}((\text{NHCOPh})_2(\text{NC}_5\text{H}_4\text{NH}_2)_2\text{H})^+ \cdot \text{DCTB } 877.1 \text{ } m/z$

▪ Complejo *trans*- $[\text{Pt}(\text{NHCOPh})_2(\text{PPh}_3)_2]$ (**7a**)

Sobre una disolución de 150 mg (0.205 mmol) de $[\text{NBu}_4]\text{trans}-[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{H}_2\text{O})]$ en 10.0 mL de diclorometano se adicionan 108 mg (0.410 mmol) de trifenilfosfano. La mezcla se mantiene en agitación a presión atmosférica durante una hora observando un paulatino cambio de color de amarillo-verdoso a incoloro y la precipitación de un sólido blanco. Una vez transcurrido el tiempo, el sólido blanco se filtra, se lava con 3.00 mL de éter y se seca por succión.

Rendimiento: 167 mg, 85 %



Análisis calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}_2\text{Pt}$: C, 62.56; H, 4.41; N, 2.92. Experimental: C, 62.35; H, 4.35; N, 2.90.

IR (cm^{-1}): 3389 d (st. N-H), 3051 m (st. C-H Ar.), 3017 d (st. C-H Ar.), 1603 f (st. C=O), 1566 m (st. N-C), 1448 f (st. C-C Ar.), 1433 f (st. C-C Ar.), 1381 d (st. C-C Ar.), 710 m (δ C-H Ar.), 696 f (δ C-H Ar.), 689 f (δ C-H Ar.), 523 f (δ C-H Ar.), 511 f (δ C-H Ar.), 502 f (δ C-H Ar.), 459 m (st. Pt-P).

^1H -RMN (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298K): δ 7.97-7.85 (H^g , 12H, m), 7.43-7.35 (H^h y H^i , 18H, m), 7.11 (H^e , 2H, tt, $^3J_{\text{He-Hd}} = 7.4$, $^4J_{\text{He-Hc}} = 2.7$), 6.98 (H^d , 4H, m), 6.63 (H^c , 4H, d, $^3J_{\text{Hc-Hd}} = 8.3$), 3.67 (H^j , 2H, s.a.) ppm.

^{13}C -RMN (APT) (CD_2Cl_2 , 100 MHz, 298K): 135.11 (C^g , t, $^2J_{\text{P-C}} = 12.7$), 130.93 (C^e), 129.03 (C^i), 128.81 (C^h , t, $^3J_{\text{P-C}} = 10.7$), 127.53 (C^d), 126.81 (C^c) ppm.

^{31}P -RMN (CD_2Cl_2 , 121 MHz, 298K): 19.32 (2P, s, $^1J_{\text{Pt-P}} = 2934$) ppm.

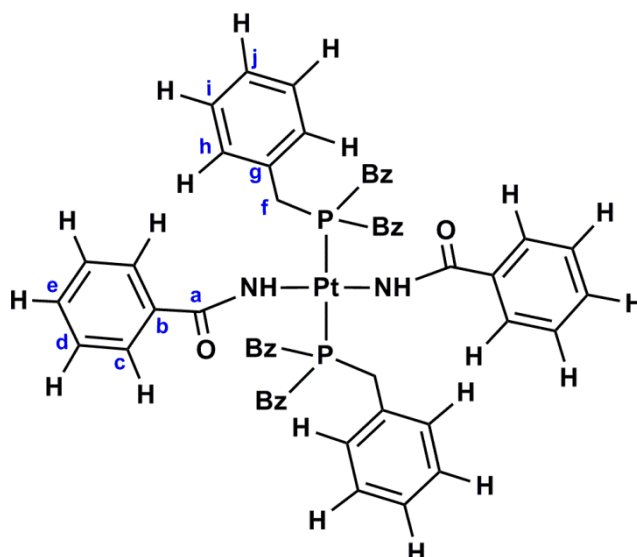
MS (MALDI+): $[\text{Pt}(\text{PPh}_3)_2]^+$ 721.3 m/z .

Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, por lenta difusión de n-hexano sobre una disolución del complejo en diclorometano a baja temperatura (4°C).

▪ Complejo *trans*- $[\text{Pt}(\text{NHCOPh})_2(\text{PBz}_3)_2]$ (**7b**)

Sobre una disolución de 184 mg (0.252 mmol) de $[\text{NBu}_4]\text{trans-}[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{H}_2\text{O})]$ en 10.0 mL de diclorometano se adicionan 154 mg (0.504 mmol) de tribencilfosfano. La mezcla se mantiene en agitación a presión atmosférica durante una hora observando un paulatino cambio de color de amarillo-verdoso a incoloro y la precipitación de un sólido blanco. Una vez transcurrido ese tiempo el sólido blanco se filtra, se lava con 3.00 mL de éter didietílico y se seca por succión.

Rendimiento: 189 mg, 72 %



Análisis calculado para $\text{C}_{56}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}_2\text{Pt}$: C, 64.43; H, 5.18; N, 2.68. Experimental: C, 64.30; H, 5.08; N, 2.61.

IR (cm⁻¹): 3388 d (st. N-H), 3054 d (st. C-H Ar.), 3024 d (st. C-H Ar.), 1598 m (st. C=O), 1564 m (st. N-C), 1494 m (st. C-C Ar.), 1450 f (st. C-C Ar.), 1436 f (st. C-C Ar.), 708 m (δ C-H Ar.), 697 f (δ C-H Ar.), 607 d (δ C-H Ar.), 481 m (st. Pt-P).

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz, 298K): δ 7.66 (H^h, 4H, d, ³J_{Hh-Hi} = 7.2), 7.39 (Hⁱ, 4H, m), 7.31 (H^j, 2H, m), 7.25 (H^e, 2H, m), 7.21 (H^d, 4H, m), 7.14 (H^c, 4H, m), 3.26 (H^f, 12H, s) ppm.

¹³C-RMN (APT) (CD₂Cl₂, 75MHz, 298K): δ 171.84 (C^a), 139.27 (C^b), 134.91 (C^g), 131.19 (C^h), 129.77 (C^e), 129.07 (Cⁱ), 128.19 (C^d), 127.40 (C^j), 127.16 (C^c), 30.04 (C^f, dd, ¹J_{P-C} = 21 dd, ³J_{P-C} = 8) ppm.

³¹P-RMN (CD₂Cl₂, 121MHz, 298K): 7.24 (2P, s, ¹J_{Pt-P} = 2082) ppm.

MS (MALDI+): [Pt(NHCOPh)(PBz₃)]⁺ 619.1 m/z.

Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, por lenta difusión de n-hexano sobre una disolución del complejo en diclorometano a baja temperatura (4°C).

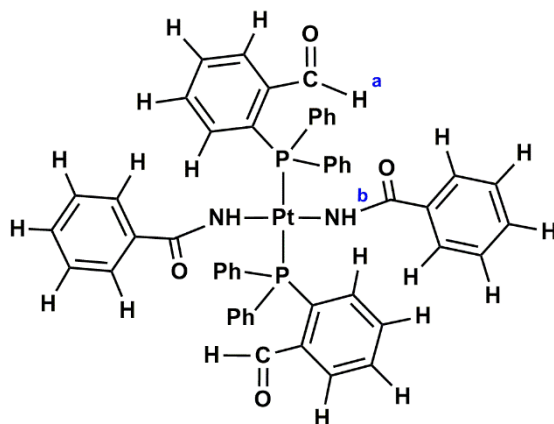
▪ Complejo *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(PPh₂C₆H₄CHO)₂] (**7c**)

Sobre una disolución de 337 mg (0.461 mmol) de [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOPh)₂(H₂O)] en 15.0 mL de CH₂Cl₂ se adicionan 268 mg (0.922 mmol) de difenilfosfanobenzaldehído.

La reacción produce una rápida decoloración y la precipitación de un sólido blanco.

Transcurridos 20 minutos de reacción el sólido blanco se filtra, y se lava con 1.00 mL de CH₂Cl₂.

Rendimiento: 327 mg, 70%



Análisis calculado para $C_{52}H_{42}N_2O_4P_2Pt$: C, 61.48; H, 4.17; N, 2.76. Experimental: C, 61.32; H, 4.10; N, 2.69.

IR (cm^{-1}): 3377 d (st. N-H), 3049 d (st. C-H Ar.), 1691 f (st. C=O), 1600 m (st. C=O), 1566 m (st. N-C), 1485 d (st. C-C Ar.), 1447 m (st. C-C Ar.), 1431 f (st. C-C Ar.), 711 m (δ C-H Ar.), 691 f (δ C-H Ar.), 610 d (δ C-H Ar.), 531 m (δ C-H Ar.), 519 m (δ C-H Ar.), 510 f (δ C-H Ar.), 459 m (st. Pt-P).

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz, 298K): δ 10.74 (H^a , 2H, s), 7.95-7.30 ($H_{aromáticos}$, 38H, m), 5.25 (H^b , 2H, s) ppm.

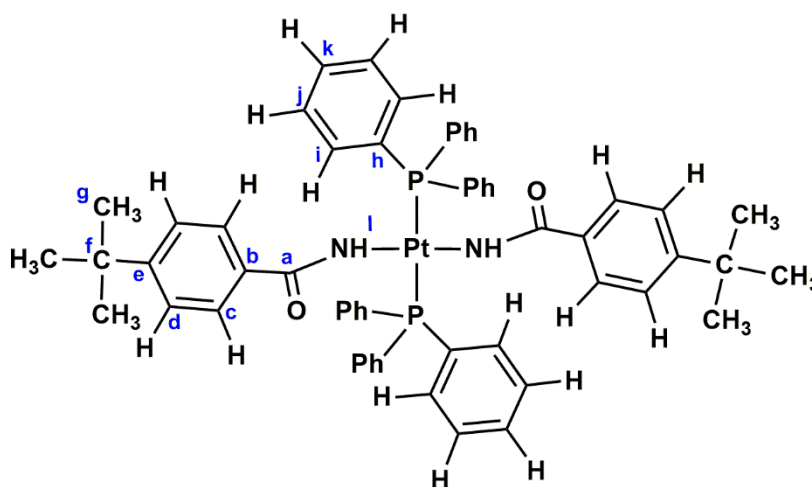
^{31}P -RMN ($CDCl_3$, 121 MHz, 298K): 25.66 (2P, s) ppm.

MS (MALDI+): $[Pt(NHCOPh)(P(Ph)_2C_6H_4CHO)]^+$ 723.5 m/z .

▪ Complejo *trans*- $[Pt(NHCOC_6H_4C(CH_3)_3)_2(PPh_3)_2]$ (**7d**)

Sobre una disolución de 115 mg (0.130 mmol) de $[NBu_4]trans-[PtCl(NHCOC_6H_4C(CH_3)_3)_2(H_2O)]$ en 10.0 mL de CH_2Cl_2 se adicionan 68 mg (0.260 mmol) de trifenilfosfano. Transcurridas 2 horas de reacción a temperatura ambiente la disolución se decolora y precipita un sólido blanco que se filtra, se lava con 3.00 mL de acetona y se seca por succión.

Rendimiento: 110 mg, 79%



Análisis calculado para $C_{58}H_{58}N_2O_2P_2Pt$: C, 64.98; H, 5.45; N, 2.61. Experimental: C, 64.56; H, 5.75; N, 2.73.

IR (cm⁻¹): 3394 d (st. N-H), 3051 d (st. C-H Ar.), 2961 d (st. C-H Ar.), 1601 m (st. C=O), 1553 m (st. N-C), 1483 d (st. C-C Ar.), 1435 f (st. C-C Ar.), 709 m (δ C-H Ar.), 691 f (δ C-H Ar.), 610 d (δ C-H Ar.), 583 m (δ C-H Ar.), 521 m (δ C-H Ar.), 511 f (δ C-H Ar.), 502 f (δ C-H Ar.), 459 m (st. Pt-P).

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 400 MHz, 298K): δ 7.91(Hⁱ, 12H, m), 7.39 (H^j y H^k, 18H, m), 7.02 (H^d, 4H, d, ³J_{Hd-Hc} = 8.5), 6.58 (H^c, 4H, d, ³J_{Hc-Hd} = 8.5), 3.59 (H^l, 2H, s), 1.24 (H^g, 18H, s) ppm.

¹³C-RMN (APT) (CD₂Cl₂, 100 MHz, 298K): δ 171.27 (C^a), 153.13 (C^h, t, ¹J_{P-C} = 6.4), 152.03 (C^b), 137.49 (C^e), 130.83 (C^k), 130.67 (Cⁱ, t, ²J_{P-C} = 27.6), 128.74 (C^j, t, ³J_{P-C} = 10.3), 126.54 (C^c), 124.37 (C^d), 34.87 (C^f), 31.52 (C^g).

³¹P-RMN (CD₂Cl₂, 162MHz, 298K): 19.31 (2P, s, ¹J_{Pt-P} = 2948) ppm.

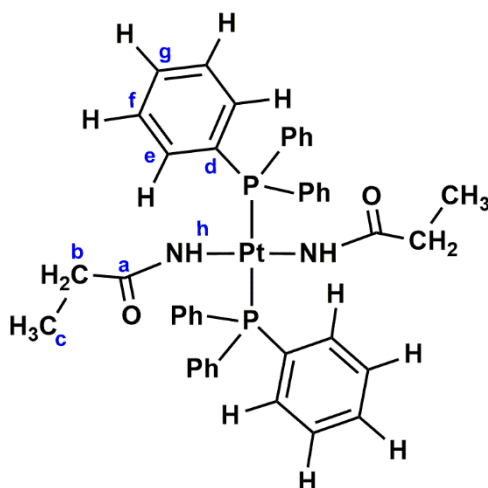
MS (MALDI+): [Pt(NHCOC₆H₄C(CH₃)₃)(PPh₃)₂]⁺ 633.3 *m/z*.

Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, mediante lenta evaporación del disolvente de una disolución saturada del complejo en diclorometano.

▪ Complejo *trans*-[Pt(NHCOCH₂CH₃)₂(PPh₃)₂] (**7e**)

Sobre una disolución de 200 mg (0.295 mmol) de [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOCH₂CH₃)₂(H₂O)] en 10.0 mL de CH₂Cl₂ y se adicionan 155 mg (0.590 mmol) de trifenilfosfano. Transcurrida 1 hora en agitación a temperatura ambiente se observa la aparición de un precipitado blanco que se filtra, se lava con 3.00 mL de éter dietílico y se seca por succión.

Rendimiento: 173 mg, 69%



Análisis calculado para $C_{42}H_{42}N_2O_2P_2Pt$: C, 58.40; H, 4.90; N, 3.24. Experimental: C, 58.46; H, 4.75; N, 3.13.

IR (cm^{-1}): 3389 d (st. N-H), 3048 d (st. C-H), 2957 m (st. C-H), 1599 f (st. C=O), 1568 d (st. N-C), 1482 d (st. C-C), 1462 f (st. C-C), 1447 f (st. C-C Ar.), 1435 f (st. C-C Ar.), 742 m (δ C-H Ar.), 710 m (δ C-H Ar.), 689 f (δ C-H Ar.), 604 d (δ C-H Ar.), 522 m (δ C-H Ar.), 514 f (δ C-H Ar.), 500 f (δ C-H Ar.), 459 m (st. Pt-P).

1H -RMN (CD_2Cl_2 , 300MHz, 298K): δ 7.82(H^e , 12H, m), 7.43 (H^f y H^g , 18H, m), 2.88 (H^h , 2H, s), 1.24 (H^b , 4H, q, $^3J_{Hb-Hc} = 7.6$), 0.32 (H^c , 6H, t, $^3J_{Hc-Hb} = 7.6$) ppm.

^{13}C -RMN (APT) (CD_2Cl_2 , 75MHz, 298K): δ 176.99 (C^a), 135.11 (C^e , t, $^2J_{P-C} = 6.4$), 130.75 (C^g), 130.69 (C^d , t, $^1J_{P-C} = 27.7$), 32.08 (C^b), 10.75 (C^c).

^{31}P -RMN (CD_2Cl_2 , 121MHz, 298K): 19.12 (2P, s, $^1J_{Pt-P} = 2974$) ppm.

MS (MALDI+): $[Pt(NHCOCH_2CH_3)(PPh_3)]^+$ 529 m/z .

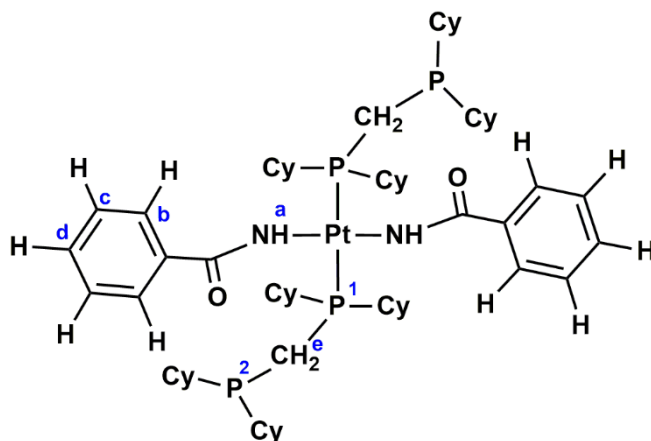
Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, por lenta difusión de éter dietílico sobre una disolución del complejo en diclorometano a baja temperatura (4°C).

▪ Complejo *trans*- $[Pt(NHCOPh)_2(\kappa^1-P-PCy_2CH_2PCy_2)_2]$ (**8a**)

Sobre una disolución de 159 mg (0.217 mmol) de $[NBu_4]trans-[PtCl(NHCOPh)_2(H_2O)]$ en 10.0 mL de diclorometano se adicionan 178 mg (0.435 mmol) de bis(diciclohexilfosfano)metano. La mezcla se mantiene en agitación a temperatura

ambiente durante 3 horas observando un cambio de color de verde a incoloro y la aparición de un precipitado blanco. Se evapora el disolvente hasta unos 2-3 mL y el sólido blanco se filtra, se lava con 3.00 mL de éter y se seca por succión.

Rendimiento: 196 mg, 72%



Análisis calculado para $C_{64}H_{104}N_2O_2P_2Pt$: C, 61.37; H, 8.37; N, 2.24. Experimental: C, 61.49; H, 8.42; N, 2.33.

IR (cm^{-1}): 3337 d (st. N-H), 2918 f (st. C-H), 2849 m (st. C-H), 1603 f (st. C=O), 1566 m (st. N-C), 1445 f (st. C-C), 1433 m (st. C-C Ar.), 768 m (δ C-H), 756 m (δ C-H), 696 f (δ C-H Ar.), 492 m (st. Pt-P).

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz, 298K): δ 7.88 (H^b , 4H, m), 7.31 (H^c y H^d , 6H, m), 6.13 (H^e , 4H, s), 5.04 (H^a , 2H, s.a.), 2.6-0.6 ($H_{alifáticos}$, 92H,) ppm.

^{31}P -RMN ($CDCl_3$, 121 MHz, 298K): 11.77 (P^1 , 2P, t, $^2J_{P1-P2} = 35.3$, $^1J_{Pt-P} = 2638$), -16.79 (P^2 , 2P, t, $^2J_{P1-P2} = 35.3$) ppm.

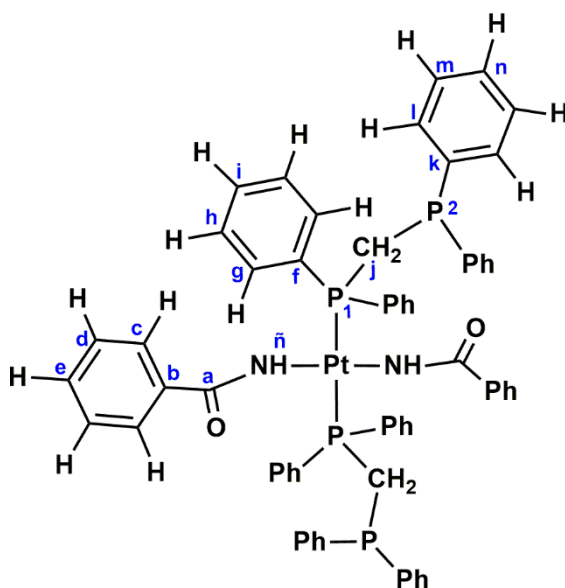
MS (MALDI+): $[Pt(NHCOPh)(\kappa^1-P-PCy_2CH_2PCy_2)]^+$ 723.5 m/z .

Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, por lenta difusión de n-hexano sobre una disolución del complejo en cloroformo a baja temperatura (4°C).

- Complejo *trans*- $[Pt(NHCOPh)_2(\kappa^1-P-PPh_2CH_2PPh_2)_2]$ (**8b**)

Sobre una disolución de 299 mg (0.409 mmol) de $[\text{NBu}_4][\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{H}_2\text{O})]$ en 10.0 mL de diclorometano se adicionan 314 mg (0.818 mmol) de bis(difenilfosfano)metano. La mezcla se mantiene en agitación a presión atmosférica durante 2 horas observando un cambio de color de amarillo-verdoso a incoloro. La disolución resultante se filtra hasta 2-3 mL de diclorometano, se enfría a -30°C con lo que se genera un sólido blanco que se filtra, se lava con 2 mL n-hexano y se seca por succión.

Rendimiento: 271 mg, 55%



Análisis calculado para $\text{C}_{64}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}_4\text{Pt}$: C, 63.84; H, 4.69; N, 2.33. Experimental: C, 63.68; H, 4.63; N, 2.25.

IR (cm^{-1}): 3377 d (st. N-H), 3044 d (st. C-H Ar.), 2970 d (st. C-H Ar.), 1590 m (st. C=O), 1541 f (st. N-C), 1467 f (st. C-C), 1433 f (st. C-C Ar.), 739 m (δ C-H Ar.), 717 m (δ C-H Ar.), 693 f (δ C-H Ar.), 627 m (δ C-H Ar.), 508 f (δ C-H Ar.), 491 m (st. Pt-P).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz, 298K): δ 7.77 (H^g , 8H, d, $^3J_{\text{Hg-Hh}} = 7.6$), 7.59 (H^l , 8H, d, $^3J_{\text{Hl-Hm}} = 7.3$), 7.36 (H^h y H^i , 12H, m), 7.18 (H^m y H^n , 12H, m), 7.14 (H^e , 2H, m), 7.03 (H^d , 4H, t, $^3J_{\text{Hd-Hc}} = 7.4$), 6.77 (H^c , 4H, d, $^3J_{\text{Hc-Hd}} = 7.4$), 4.68 ($\text{H}^{\text{ñ}}$, 2H, s.a.), 4.01 (H^j , 4H, s) ppm.

^{13}C -RMN (APT) (CD_2Cl_2 , 100 MHz, 298K): δ 172.60 (C^a), 140.36 (C^b), 139.24 (C^f), 139.07 (C^k), 133.62 (C^g , d, $^2J_{\text{P-C}} = 10.2$), 133.24 (C^l , d, $^2J_{\text{P-C}} = 10.8$), 130.32 (C^m), 129.51 (C^h), 129.23 (C^i), 128.89 (C^e), 128.35 (C^n), 127.63 (C^d), 126.81 (C^c), 25.37 (C^j) ppm.

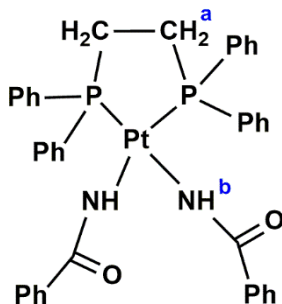
^{31}P -RMN (CD_2Cl_2 , 162 MHz, 298K): 8.96 (P^1 , 2P, d, $^2J_{\text{P}^1-\text{P}^2} = 39.3$, $^1J_{\text{Pt}-\text{P}} = 2864$), -27.94 (P^2 , 2P, d, $^2J_{\text{P}^1-\text{P}^2} = 39.3$) ppm.

MS (ESI⁺): $[\text{Pt}(\text{NHCOPh})(\kappa^1\text{-PPh}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2)]^+$ 699.1 m/z .

- Complejo *cis*- $[\text{Pt}(\text{NHCOPh})_2(\kappa^2\text{-P,P-P(Ph)}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P(Ph)}_2)]$ (**9**)

Sobre una disolución de 120 mg (0.164 mmol) de $[\text{NBu}_4]\text{trans-}[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{H}_2\text{O})]$ en 10.0 mL de diclorometano se adicionan 65 mg (0.164 mmol) de bis(difenilfosfano)etano. La mezcla se mantiene en agitación a presión atmosférica durante 30 minutos observando un cambio de color de verde a incoloro. Se concentra la disolución hasta 2-3 mL de diclorometano con lo que se genera un sólido blanco que se filtra, se lava con 3 mL n-hexano y se seca por succión.

Rendimiento: 79 mg, 58%



Análisis calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}_2\text{Pt}$: C, 57.62; H, 4.35; N, 3.36. Experimental: C, 57.68; H, 4.37; N, 3.39.

IR (cm^{-1}): 3367 d (st. N-H), 3053 d (st. C-H Ar.), 3027 d (st. C-H Ar.), 1601 f (st. C=O), 1565 m (st. N-C), 1447 m (st. C-C), 1428 f (st. C-C Ar.), 740 m (δ C-H Ar.), 722 m (δ C-H Ar.), 690 f (δ C-H Ar.), 660 m (δ C-H Ar.), 557 m (δ C-H Ar.), 475 m (st. Pt-P).

^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz, 298K): 43.37 (2P, s, $^1J_{\text{P}-\text{Pt}} = 3206$) ppm.

^1H -RMN (CD_2Cl_2 , 300MHz, 298K): δ 7.9-7.3 ($\text{H}_{\text{aromáticos}}$, 30H) 7.0-6.8 (H^b , 2H), 2.15 (H^a , 4H, s) ppm.

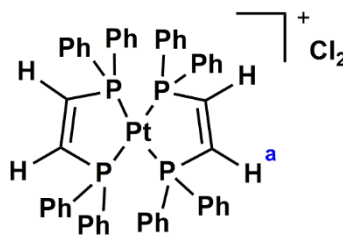
MS (MALDI⁺): $[\text{Pt}(\text{NHCOPh})(\kappa^2\text{-P(Ph)}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P(Ph)}_2)]^+$ 711.1 m/z .

Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, por lenta difusión de n-hexano sobre una disolución del complejo en cloroformo a baja temperatura (4°C).

▪ Complejo $[\text{Pt}(\kappa^2\text{-}P,P\text{-P}(\text{Ph})_2\text{CHCHP}(\text{Ph})_2)_2]\text{Cl}_2$ (**10**)

Sobre una disolución de 120 mg (0.164 mmol) de $[\text{NBu}_4]\text{trans-}[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{H}_2\text{O})]$ en 10.0 mL de diclorometano se adicionan 65 mg (0.164 mmol) de bis(difenilfosfano)eteno. La mezcla se mantiene en agitación a presión atmosférica durante 30 minutos observando un cambio de color de verde a incoloro. Se concentra la disolución hasta 2-3 mL de diclorometano con lo que se genera un sólido blanco que se filtra, se lava con 3.00 mL n-hexano y se seca por succión.

Rendimiento: 79 mg, 46%



Análisis calculado para $\text{C}_{52}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{P}_4\text{Pt}$: C, 58.99; H, 4.19. Experimental: C, 58.88; H, 4.17.

IR (cm^{-1}): 3049 d (st. C-H Ar.), 3013 d (st. C-H Ar.), 1666 m (st. C=C), 1481 d (st. C-C), 1434 f (st. C-C Ar.), 748 m (δ C-H Ar.), 728 m (δ C-H Ar.), 691 f (δ C-H Ar.), 567 m (δ C-H Ar.), 475 m (st. Pt-P).

^1H -RMN (CD_2Cl_2 , 300MHz, 298K): δ 7.48 (H_{meta} y para , 24H) 7.30 (H_{orto} , 16H, s), 7.04 (H^a , 4H, s) ppm.

^{31}P -RMN (CDCl_3 , 121 MHz, 298K): 52.77 (2P, s, $^1J_{\text{P-Pt}} = 2495$) ppm.

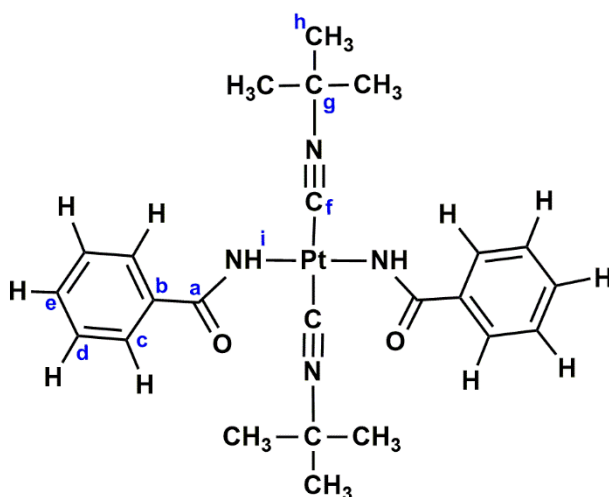
MS (MALDI+): $[\text{Pt}(\text{Cl})(\kappa^2\text{-}P,P\text{-P}(\text{Ph})_2\text{CHCHP}(\text{Ph})_2)_2\text{Cl}]^+$ 1023.2 m/z .

Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, por lenta difusión de n-hexano sobre una disolución del complejo en diclorometano a baja temperatura (4°C).

▪ Complejo *trans*-[Pt(CNC(CH₃)₃)₂(NHCOPh)₂] (**11**)

Sobre una disolución de 220 mg (0.301 mmol) de [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOPh)₂(H₂O)] en 10.0 mL de CH₂Cl₂ seco se adicionan 70 µL (0.602 mmol) de *terc*-butilisonitrilo. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas observando que la disolución, inicialmente amarilla, se decolora completamente. Transcurrido el tiempo indicado, se evapora la disolución hasta sequedad y sobre el residuo se añade agua como agente precipitante. De esta manera, se obtiene un sólido blanco que se filtra, se lava con 2.00 mL de éter dietílico (5 veces) y se seca por succión.

Rendimiento: 127 mg, 70%



Análisis calculado para C₂₄H₃₀N₄O₂Pt: C, 47.91; H, 5.03; N, 9.31. Experimental: C, 47.85; H, 4.98; N, 9.30.

IR (cm⁻¹): 3365 d (st. N-H), 2982 d (st. C-H), 2936 d (st. C-H), 2219 f (st. C≡N), 1598 f (st. C=O), 1565 f (st. N=C), 1450 m (st. C-C Ar.), 1432 f (st. C-C Ar.), 1373 d (st. C-C Ar.), 1237 m (γ CH₃), 1200 m (γ CH₃), 696 f (δ C-H Ar.), 658 f (δ C-H Ar.).

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 300MHz, 298K): δ 7.73 (H^c, 4H, m), 7.42 (H^d y H^e, 6H, m), 4.94 (Hⁱ, 2H, s), 1.58 (H^h, 9H, s) ppm.

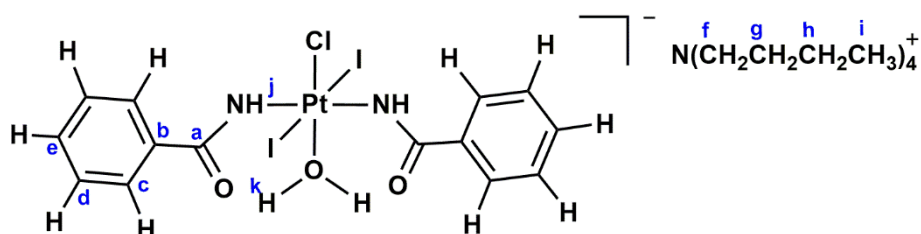
¹³C-RMN (APT) (CD₂Cl₂, 75 MHz, 298K): δ 172.84 (C^a), 139.48 (C^b), 129.87 (C^e), 128.58 (C^d), 127.52 (C^c), 59.22 (C^g), 30.21 (C^h) ppm.

MS (MALDI+): [Pt(CNC(CH₃)₃)(NHC(O)Ph)]⁺ 398.1 *m/z*.

▪ Complejo $[\text{NBu}_4][\text{PtClI}_2(\text{NHCOPh})_2(\text{H}_2\text{O})]$ (**12a**)

Sobre una disolución de 127 mg (0.174 mmol) de $[\text{NBu}_4]\text{trans-}[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{H}_2\text{O})]$ en 5.00 mL de CH_2Cl_2 se adiciona una disolución que contiene 44 mg (0.174 mmol) de I_2 en 10.0 mL de CH_2Cl_2 y la mezcla se mantiene 30 minutos en agitación. A continuación, la disolución se evapora hasta sequedad y sobre el residuo se añaden 3.00 mL de n-hexano lo que da lugar a un sólido marrón que se filtra y seca por succión.

Rendimiento: 166 mg, 97 %



Análisis calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{ClI}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{Pt}$: C, 36.58; H, 5.12; N, 4.27. Experimental: C, 36.78; H, 5.20; N, 4.31.

IR (cm^{-1}): 3409 d (st. N-H y O-H), 2959 d (st. C-H Ar.), 2872 d (st. C-H Ar.), 1605 m (st. C=O), 1566 m (st. N=C), 1455 f (st. C-C Ar.), 1440 f (st. C-C Ar.), 1379 d (st. C-C Ar.), 878 d (NBu_4), 736 d (NBu_4), 690 f (δ C-H Ar.), 317 m (st. Pt-Cl).

^1H -RMN (CD_2Cl_2 , 300 MHz, 298K): δ 12.51 (H^k , 2H, s.a.), 7.80 (H^c , 4H, m), 7.46 (H^d y H^e , 6H, m), 5.79 (H^j , 2H, s), 3.15 (H^f , 8H, m), 1.62 (H^g , 8H, m), 1.44 (H^h , 8H, sex, $^3J_{\text{Hh-Hg/Hi}} = 7.4$), 1.02 (H^i , 12H, t, $^3J_{\text{Hi-Hh}} = 7.4$) ppm.

^{13}C -RMN (APT) (CD_2Cl_2 , 75 MHz, 298K): δ 177.06 (C^a), 136.99 (C^b), 129.08 (C^e), 128.68 (C^d), 127.49 (C^c), 59.56 (C^f), 24.62 (C^g), 20.55 (C^h), 14.04 (C^i) ppm.

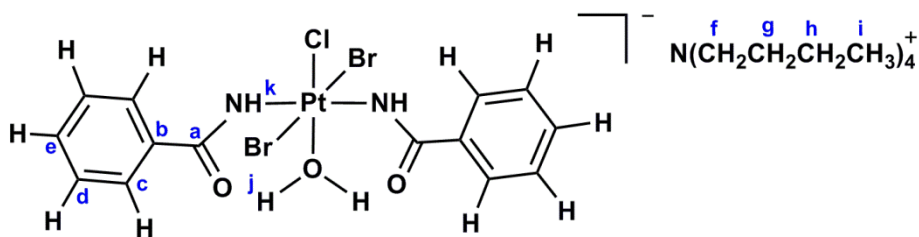
MS (ESI $^-$): $[\text{PtClI}_2(\text{NHCOPh})_2(\text{H}_2\text{O})]^-$ 741.5 m/z .

Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, por lenta difusión de n-hexano sobre una disolución del complejo en diclorometano a baja temperatura (4°C).

▪ Complejo $[\text{NBu}_4][\text{PtClBr}_2(\text{NHCOPh})_2(\text{H}_2\text{O})]$ (**12b**)

Sobre una disolución de 207 mg (0.283 mmol) de $[\text{NBu}_4]\text{trans-}[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{H}_2\text{O})]$ en 5 mL de CH_2Cl_2 se adicionan 1.15 mL de una disolución de Br_2 0.25 M en CCl_4 y la mezcla se mantiene en agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, la disolución se evapora hasta sequedad y al residuo se le añaden 3 mL de isopropanol obteniendo un sólido marrón que se filtra, se lava con 2 mL de éter dietílico (3 veces), y se seca por succión.

Rendimiento: 150 mg, 59 %



Análisis calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{ClBr}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{Pt}$: C, 40.44; H, 5.66; N, 4.72. Experimental: C, 40.52; H, 5.68; N, 4.61.

IR (cm^{-1}): 3406 d (st. N-H), 2958 d (st. C-H Ar.), 2873 d (st. C-H Ar.), 1606 m (st. C=O), 1567 m (st. N=C), 1454 f (st. C-C Ar.), 1440 f (st. C-C Ar.), 1379 d (st. C-C Ar.), 881 d (NBu₄), 738 d (NBu₄), 696 f (δ C-H Ar.), 318 m (st. Pt-Cl).

^1H -RMN (CD_2Cl_2 , 300 MHz, 298K): δ 7.81 (H^c , 4H, m), 7.53-7.42 (H^d y H^e , 6H m), 5.88 (H^k , 2H, s.a.), 3.13 (H^f , 8H, m), 1.58 (H^g , 8H, m), 1.40 (H^h , 8H, sex, $^3J_{\text{Hh-Hg/Hi}} = 7.3$), 0.98 (H^i , 12H, t, $^3J_{\text{Hi-Hh}} = 7.3$) ppm.

^{13}C -RMN (APT) (CD_2Cl_2 , 75 MHz, 298K): δ 177.06 (C^a), 137.48 (C^b), 127.50 (C^c), 128.74 (C^d), 131.38 (C^e), 59.41 (C^f), 24.45 (C^g), 20.24 (C^h), 13.94 (C^i)

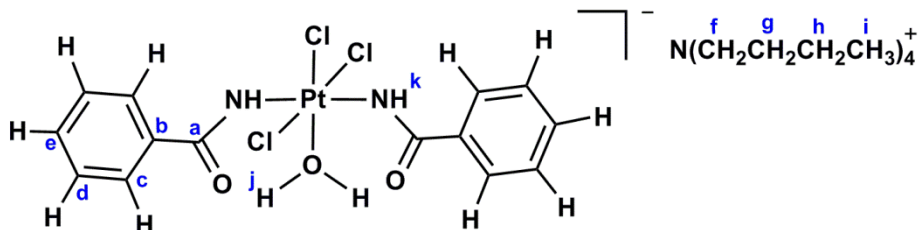
MS (ESI⁻): $[\text{PtClBr}_2(\text{NHCOPh})_2(\text{H}_2\text{O})]^-$ 648.6 m/z .

▪ Complejo $[\text{NBu}_4][\text{PtCl}_3(\text{NHCOPh})_2(\text{H}_2\text{O})]$ (**12c**)

Sobre una disolución de 129 mg (0.177 mmol) de $[\text{NBu}_4]\text{trans-}[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{H}_2\text{O})]$ en 10 mL de CH_2Cl_2 se adicionan 50 mg (0.182 mmol) de Cl_2IPh y la mezcla se mantiene en agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, la disolución se evapora hasta sequedad y al residuo se le añaden 1 mL de isopropanol y 5 mL de éter

dietílico obteniendo un sólido marrón que se filtra, se lava con 3 mL de éter dietílico (5 veces), y se seca por succión.

Rendimiento: 100 mg, 70%



Análisis calculado para $C_{30}H_{50}Cl_3N_3O_3Pt$: C, 44.92; H, 6.28; N, 5.24. Experimental: C, 40.52; H, 5.68; N, 4.61.

IR (cm^{-1}): 3417 d (st. N-H), 2961 d (st. C-H Ar.), 2873 d (st. C-H Ar.), 1612 m (st. C=O), 1567 m (st. N=C), 1455 f (st. C-C Ar.), 1380 d (st. C-C Ar.), 879 d (NBu₄), 738 d (NBu₄), 700 f (δ C-H Ar.), 341 m (st. Pt-Cl), 318 m (st. Pt-Cl).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz, 298K): δ 7.78 (H^c, 4H, m), 7.45-7.30 (H^d y H^e, 6H, m), 6.08 (H^k, 2H, s.a.), 3.15 (H^f, 8H, m), 1.52 (H^g, 8H, m), 1.34 (H^h, 8H, sex, ³J_{Hh-Hg/Hi} = 7.3), 0.90 (Hⁱ, 12H, t, ³J_{Hi-Hh} = 7.3) ppm.

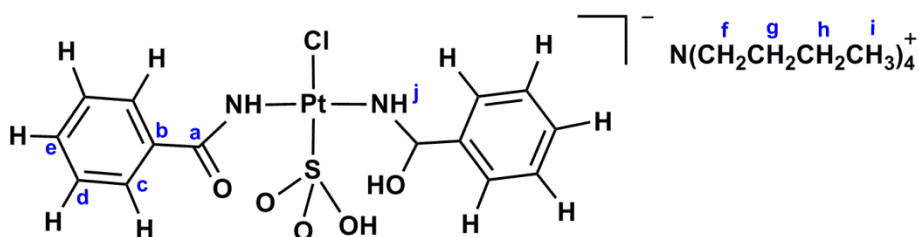
¹³C-RMN (APT) (CD₂Cl₂, 75 MHz, 298K): δ 127.03 (C^c), 128.14 (C^d), 130.97 (C^e), 59.25 (C^f), 24.36 (C^g), 20.18 (C^h), 13.82 (Cⁱ)

MS (ESI⁻): [PtCl₃(NHCOPh)₂(H₂O)]⁻ 559.7 *m/z*.

▪ Complejo [NBu₄]*trans*-[PtCl(SO₃H)(NHCOPh)(NHC(OH)Ph)] (**13**)

Sobre una disolución de 125 mg de [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHCOPh)₂(H₂O)] (0.171 mmol) en 2 mL de diclorometano a -50°C, se condensa SO₂ (1 mL) y la mezcla se mantiene en agitación durante 3 horas a -30°C. Después de este tiempo se deja que la temperatura suba lentamente hasta 0°C con lo que el SO₂ se evapora y precipita un sólido blanco que se separa decantando con cuidado la disolución y se seca a vacío a 0°C.

Rendimiento: 88 mg, 65%.



Análisis calculado para $C_{30}H_{50}ClN_3O_5PtS$: C, 45.30; H, 6.34; N, 5.28. Experimental: C, 45.01; H, 6.12; N, 5.01.

IR (cm^{-1}): 3375 m (st. N-H), 3155 m (st. O-H), 2957 m (st C-H), 1636 f (st. C=O), 1575 m (st. C=N), 1486 m (st. C-C Ar.), 1432 f (st. C-C Ar), 1168 m (SO_2), 1109 m (SO_2), 1012 m (SO_2), 998 m (SO_2), 880 d (NBu_4), 737 d (NBu_4), 690 f (δ C-H Ar.), 343 m (st. Pt-Cl).

1H -RMN (500 MHz, CD_2Cl_2 , 293K): 8.09 (H^j , 2H, s), 7.84 (H^c , 4H, dd, $^3J_{Hc-Hd}=7.4$), 7.57 (H^e , 2H td, $^3J_{He-Hd}=7.4$, $^4J_{He-Hc}=1.4$), 7.48 (H^d , 4H t, $^3J_{Hd-Hc/He} = 7.4$), 3.16 (H^f , 8H, m), 1.64 (H^g , 8H, m), 1.44 (H^h , 8H, sex, $^3J_{Hh-Hg/Hi}=7.4$), 0.99 (H^i , 12H, t, $^3J_{Hi-Hh}=7.4$) ppm.

^{13}C -RMN (APT) (400 MHz, CD_2Cl_2 , 298K): 130.56 (C^e), 128.81 (C^d), 127.31 (C^c), 59.35 (C^f), 24.69 (C^g), 20.25 (C^h), 13.98 (C^i) ppm.

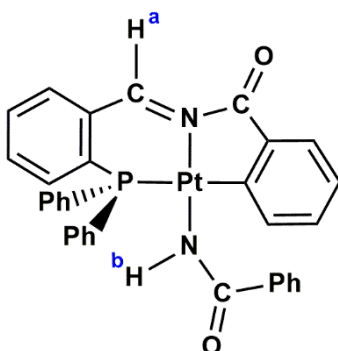
MS (ESI-): $[PtCl(SO_2)(NHC(O)Ph)(NHCOPh)]^-$ 535.2 m/z .

Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, por lenta difusión de éter dietílico sobre una disolución del complejo en diclorometano a $-30^\circ C$.

▪ Complejo $[Pt(NHCOPh)(\kappa^3-P,N,C-P(Ph)_2C_6H_4CHNCOC_6H_4)]$ (**14**)

Sobre una disolución de 674 mg (0.922 mmol) de $[NBu_4]trans-[PtCl(NHCOPh)_2(H_2O)]$ en 15.0 mL de CH_2Cl_2 se adicionan 268 mg (0.922 mmol) de difenilfosfanobenzaldehído. La mezcla se calienta a ebullición durante 5 horas observando la aparición de un precipitado rojo. Tras ese tiempo se deja enfriar a temperatura ambiente y el sólido rojo se filtra, se lava con 3.00 mL de acetona y se seca por succión

Rendimiento: 522 mg, 80%.



Análisis calculado para $C_{33}H_{25}N_2O_2PPt$: C, 56.01; H, 3.56; N, 3.96. Experimental: C, 55.98; H, 3.55; N, 3.96.

IR (cm^{-1}): 3422 d (st. N-H), 3038 d (st. C-H Ar.), 1724 f (st. C=N), 1609 f (st. C=O), 1568 f (st. C=O), 1548 m (st. N-C), 1449 m (st. C-C), 1428 f (st. C-C Ar.), 1394 d (st. C-C Ar.), 746 m (δ C-H Ar.), 737 f (δ C-H Ar.), 725 m (δ C-H Ar.), 687 f (δ C-H Ar.), 670 m (δ C-H Ar.), 583 f (δ C-H Ar.), 528 f (δ C-H Ar.), 501 f (δ C-H Ar.),

^{31}P -RMN (CD_2Cl_2 , 162MHz, 298K): 17.33 (1P, s, $^1J_{Pt-P} = 2040$) ppm.

1H -RMN (CD_2Cl_2 , 400MHz, 298K): δ 9.55 (H^a , 1H, s, $^3J_{H-Pt}=78.8$), 8.20-7.20 ($H_{aromáticos}$, 23H, m), 5.96 (H^b , 1H, s) ppm.

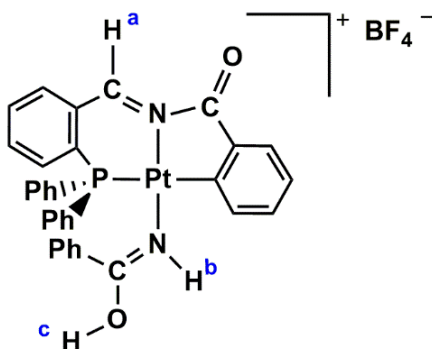
MS (MALDI+): $[Pt(NHCOPh)(\kappa^3-P,N,C-P(Ph)_2C_6H_4CHNCOC_6H_4)H]^+$ 708.1 m/z .

Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, mediante lenta evaporación del disolvente de una disolución saturada del complejo en diclorometano.

- Complejo $[Pt(NHC(OH)Ph)(\kappa^3-P,N,C-P(Ph)_2C_6H_4CHNCOC_6H_4)][BF_4]$ (**15a**)

Sobre una suspensión de 693 mg (0.979 mmol) del complejo $[Pt(NHCOPh)(\kappa^3-P,N,C-P(Ph)_2C_6H_4CHNCOC_6H_4)]$ en 10.0 mL de CH_2Cl_2 , se añaden 160 μL (0.979 mmol) de HBF_4 manteniendo la reacción durante 1 hora con agitación en atmosfera de argón a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se lleva a sequedad y se añaden 3.00 mL de éter dietílico seco obteniendo un sólido que se filtra bajo argón, se lava con 2.00 mL de éter dietílico (3 veces) y se seca a vacío.

Rendimiento: 436 mg, 56%.



Análisis calculado para $C_{33}H_{26}BF_4N_2O_2PPT$: C, 49.83; H, 3.29; N, 3.52. Experimental: C, 49.75; H, 3.25; N, 3.48.

IR (cm^{-1}): 3286 d (st. N-H y O-H), 3058 d (st. C-H Ar.), 2973 d (st. C-H Ar.), 1733 f (st. C=N), 1638 m (st. C=O), 1577 f (st. C=N), 1435 m (st. C-C Ar.), 1383 d (st. C-C Ar.), 1053 f (st. B-F), 963 f (st. B-F), 740 m (δ C-H Ar.), 691 f (δ C-H Ar.), 583 m (δ C-H Ar.), 524 f (δ C-H Ar.).

1H -RMN (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298K): δ 9.88 (H^a , 1H, s, $^3J_{H-Pt} = 98$), 8.72 (H^c , 1H, s.a.), 3.43 (H^b , 1H, s.a.), 8.2-7.1 ($H_{aromaticos}$, 23H, m) ppm.

^{31}P -RMN (CD_2Cl_2 , 162 MHz, 298K): 16.73 (1P, s, $^1J_{Pt-P} = 1948$) ppm.

^{19}F -RMN (CD_2Cl_2 , 376 MHz, 298K): -150.81 (4F, s) ppm.

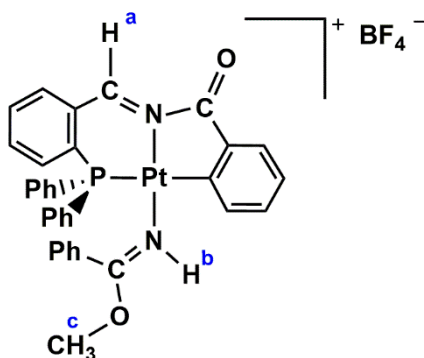
MS (MALDI+): $[Pt(NHC(OH)Ph)(\kappa^3-P,N,C-P(Ph)_2C_6H_4CHNCOC_6H_4)]$ 708.1 m/z .

Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, por lenta difusión de éter dietílico sobre una disolución del complejo en diclorometano a baja temperatura (4°C).

▪ Complejo $[Pt(z-NHC(OCH_3)Ph)(\kappa^3-P,N,C-P(Ph)_2C_6H_4CHNCOC_6H_4)][BF_4]$ (**15b**)

Sobre una suspensión de 0.100 g (0.141 mmol) del complejo $[Pt(NHCOPh)(\kappa^3-P,N,C-P(Ph)_2C_6H_4CHNCOC_6H_4)]$ en 10.0 mL de CH_2Cl_2 , se añaden 20 mg (0.141 mmol) de Me_3OBF_4 manteniendo la reacción en agitación durante 1 hora en atmósfera de argón a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo el disolvente se evapora a sequedad y se añaden 3.00 mL de éter dietílico obteniendo un sólido que se filtra bajo argón, se lava con 2.00 mL de éter dietílico (3 veces) y se seca a vacío.

Rendimiento: 68 mg, 60%



Análisis calculado para $C_{34}H_{28}BF_4N_2O_2Pt$: C, 50.45; H, 3.49; N, 3.46. Experimental: C, 50.28; H, 3.41; N, 3.43.

IR (cm^{-1}): 3204 d (st. N-H), 1727 m (st. C=N), 1646 m (st. C=O), 1573 m (st. C=N), 1435 m (st. C-C Ar.), 1406 d (st. C-C Ar.), 1054 f (st. B-F), 971 f (st. B-F), 703 f (δ C-H Ar.), 693 m (δ C-H Ar.), 585 m (δ C-H Ar.), 532 f (δ C-H Ar.).

1H -RMN (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298K): δ 9.91 (H^a , 1H, s, $^3J_{H-Pt} = 100$), 3.86 (H^c , 3H, s), 3.50 (H^b , 1H, s.a.), 8.3-7.1 ($H_{aromaticos}$, 23H, m) ppm.

^{31}P -RMN (CD_2Cl_2 , 162 MHz, 298K): 15.55 (1P, s, $^1J_{Pt-P}=1979$) ppm.

^{19}F -RMN (CD_2Cl_2 , 376 MHz, 298K): -150.85 (4F, s) ppm.

MS (MALDI+): $[Pt(z-NHC(OCH_3)Ph)(\kappa^3-P,N,C-P(Ph)_2C_6H_4CHNCOC_6H_4)]$ 722 m/z .

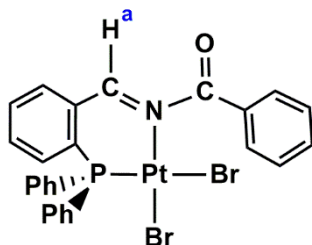
Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, por lenta difusión de éter dietílico sobre una disolución del complejo en diclorometano a baja temperatura (4°C).

▪ Complejo *cis*- $[PtBr_2(\kappa^2-P,N-P(Ph)_2C_6H_4CHNCOC_6H_5)]$ (**16a**)

Sobre una suspensión de 238 mg (0.336 mmol) del complejo $[Pt(NHCOPh)(\kappa^3-P,N,C-P(Ph)_2C_6H_4CHNCOC_6H_4)]$ en 10.0 mL de CH_2Cl_2 se añaden 76 μL de una disolución de HBr (48% masa y densidad 1.49 g/mL) (0.672 mmol) y se pone a reflujo de CH_2Cl_2 a presión atmosférica observando que la disolución cambia de color de rojo a amarillo con precipitación de un sólido del mismo color. Tras 2 horas de reacción, la

suspensión se concentra hasta un volumen aproximado de 3 mL, y se enfría a 4°C. El sólido amarillo se filtra, se lava con 2.00 mL de acetona, y se seca a vacío.

Rendimiento: 212 mg, 84%



Análisis calculado para C₂₆H₂₀Br₂NOPPt: C, 41.73; H, 2.69; N, 1.87. Experimental: C, 41.75; H, 2.69; N, 1.88.

IR (cm⁻¹): 2996 d (st. C-H Ar.), 1737 f (st. C=N), 1594 m (st. C=O), 1548 d (st. C-C Ar.), 1435 f (st. C-C Ar.), 1402 d (st. C-C Ar.), 745 f (δ C-H Ar.), 690 f (δ C-H Ar.), 561 m (δ C-H Ar.), 538 f (δ C-H Ar.).

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 400 MHz, 298K): δ 8.80 (H^a, 1H, s, ³J_{H-Pt} = 105), 8.0-7.5 (H_{aromáticos}, 16H, m), 7.4-7.2 (H_{aromáticos}, 3H, m) ppm.

³¹P-RMN (CD₂Cl₂, 162 MHz, 298K): 2.59 (1P, s, ¹J_{Pt-P} = 3582) ppm.

MS (MALDI⁺): [PtBr(κ²-P,N-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₅)]⁺ 668.0 *m/z*.

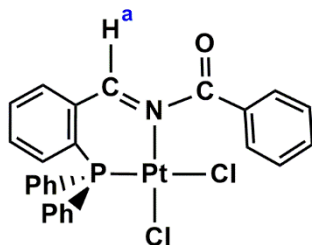
Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, mediante lenta evaporación del disolvente de una disolución saturada del complejo en diclorometano.

▪ Complejo *cis*-[PtCl₂(κ²-P,N-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₅)] (**16b**)

Sobre una suspensión de 297 mg (0.420 mmol) del complejo [Pt(NHCOPh)(κ³-P,N,C-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] en 10.0 mL de CH₂Cl₂ se añaden 70 µL de HCl (37% peso y densidad 1.19 g/mL) (0.844 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo a presión atmosférica observando el cambio de color de rojo a amarillo y la aparición de un precipitado del mismo color. Tras 3 horas de reacción, la suspensión se concentra

hasta un volumen aproximado de 3 mL y se enfría hasta 4°C, y el sólido amarillo se filtra y lava con 2.00 mL de acetona.

Rendimiento: 200 mg, 72%



Análisis calculado para $C_{26}H_{20}Cl_2NOPPt$: C, 47.36; H, 3.06; N, 2.12. Experimental: C, 47.05; H, 2.89; N, 2.09.

IR (cm^{-1}): 3068 d (st. C-H Ar.), 1737 f (st. C=N), 1593 m (st. C=O), 1558 d (st. C-C Ar.), 1434 f (st. C-C Ar.), 1396 d (st. C-C Ar.), 750 f (δ C-H Ar.), 690 f (δ C-H Ar.), 543 f (δ C-H Ar.), 481 f (δ C-H Ar.), 353 m (st. Pt-Cl), 346 m (st. Pt-Cl).

1H -RMN (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298K): δ 8.81 (H^a , 1H, s, $^3J_{H-Pt} = 108$), 8.00-7.45 ($H_{aromáticos}$, 16H, m), 7.35-7.25 ($H_{aromáticos}$, 3H, m) ppm.

^{31}P -RMN (CD_2Cl_2 , 162 MHz, 298K): 0.00 (1P, s, $^1J_{Pt-P} = 3662$) ppm.

MS (MALDI+): $[PtCl(\kappa^2-P,N-P(Ph)_2C_6H_4CHNCOC_6H_5)]^+$ 522.3 m/z .

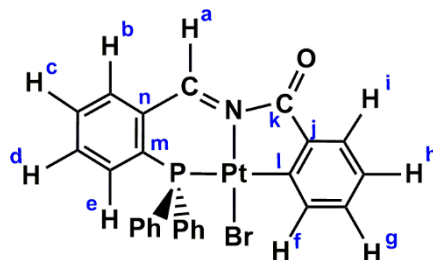
Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, mediante lenta evaporación del disolvente de una disolución saturada del complejo en diclorometano.

▪ Complejo $[PtBr(\kappa^3-P,N,C-P(Ph)_2C_6H_4CHNCOC_6H_5)]$ (**17a**)

Sobre una suspensión de 500 mg (0.668 mmol) de *cis*- $[PtBr_2(\kappa^2-P,N-P(Ph)_2C_6H_4CHNCOC_6H_5)]$ en 50.0 mL de CH_2Cl_2 se añaden 139 mg (0.673 mmol) de $AgClO_4$ y se mantiene en agitación 30 min y se añaden 95 μL (0.678 mmol) de NEt_3 observando un cambio de color de amarillo a naranja. La mezcla de reacción se deja 30 minutos en agitación a temperatura ambiente protegida de la luz y seguidamente se filtra el sólido obtenido ($AgCl$) por tierra de diatomeas. Las aguas de filtrado se

evaporan a sequedad y sobre el residuo se añade 0.50 mL de acetona con lo que precipita un sólido naranja que se filtra y seca por succión.

Rendimiento: 356 mg, 80%



Análisis calculado para C₂₆H₁₉BrNOPPt: C, 46.79; H, 2.87; N, 2.10. Experimental: C, 46.88; H, 2.91; N, 2.014.

IR (cm⁻¹): 3047 d (st. C-H Ar.), 1734 f (st. C=N), 1577 f (st. C=O), 1548 d (st. C-C Ar.), 1434 f (st. C-C Ar.), 1397 d (st. C-C Ar.), 742 f (δ C-H Ar.), 691 f (δ C-H Ar.), 528 f (δ C-H Ar.), 492 f (δ C-H Ar.).

¹H-{³¹P}-RMN (CD₂Cl₂, 400 MHz, 298K): 10.14 (H^a, 1H, s, ³J_{Ha-Pt} = 116) δ 8.56 (H^f, 1H, dd, ³J_{Hf-Hg} = 7.7, ⁴J_{Hf-Hh} = 1.2, ³J_{Hf-Pt} = 40Hz), 8.21 (H^e, 1H, dd, ³J_{He-Hd} = 7.7, ⁴J_{He-Hc} = 1.3), 7.97 (Hⁱ, 1H, dd, ³J_{Hi-Hh} = 7.7, ⁴J_{Hi-Hg} = .4), 7.91 (H^c, 1H, td, ³J_{Hc-Hb/Hd} = 7.7, ⁴J_{Hc-He} = 1.3), 7.77 (H^d, 1H, td, ³J_{Hd-Hc/He} = 7.7, ⁴J_{Hc-Hb} = 1.3), , 7.62 (H^b, 1H, dd, ³J_{Hb-Hc} = 7.7, ⁴J_{Hb-Hd} = 1.3), 7.60 (H^{o-Ph}, 4H, m), 7.55 (H^g, 1H, td, ³J_{Hg-Hf/Hh} = 7.7, ⁴J_{Hg-Hi} = 1.4), 7.46 (H^{m/p-Ph}, 6H, m), 7.30 (H^h, 1H, td, ³J_{Hh-Hi/Hg} = 7.7, ⁴J_{Hh-Hf} = 1.2) ppm.

¹³C-RMN (APT) (CD₂Cl₂, 100 MHz, 298K): δ 185.1 (C^k), 167.1 (C^l), 160.1 (C^a), 141.1 (C^e, d, ²J_{P-C} = 8.8), 137.3 (Cⁿ), 137.1 (C^b), 136.2 (C^c), 135.6 (C^f), 135.0 (C^g), 134.8 (C^{o-Ph}, d, ²J_{P-C} = 11.8), 133.1 (C^d, d, ³J_{P-C} = 1.9), 131.7 (C^j), 131.5 (C^{p-Ph}), 131.2 (C^{ipso-Ph}), 130.5 (Cⁱ), 129.1 (C^{m-Ph}, d, ³J_{P-C} = 10.8), 127.5 (C^m), 127.1 (C^h) ppm.

³¹P-RMN (CD₂Cl₂, 162 MHz, 298K): 15.66 (1P, s, ¹J_{Pt-P} = 2000) ppm.

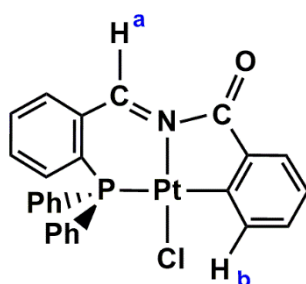
MS (MALDI+): [Pt(κ³-P,N,C-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)]⁺ 587.1 m/z.

Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, por lenta difusión de acetona sobre una disolución del complejo en cloroformo a baja temperatura (4°C).

▪ Complejo $[\text{PtCl}(\kappa^3\text{-}P,N,C\text{-}P(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]$ (**17b**)

Sobre una suspensión de 484 mg (0.646 mmol) de *cis*- $[\text{PtCl}_2(\kappa^2\text{-}P,N\text{-}P(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_5)]$ en 50 mL de CH_2Cl_2 se añaden 134 mg (0.649 mmol) de AgClO_4 . Se mantiene en agitación 30 minutos y se añaden 92 μL (0.657 mmol) de NEt_3 observando un cambio de color de amarillo a naranja. Se deja la mezcla 30 min en agitación a temperatura ambiente aislada de la luz. Se filtra un sólido (AgCl) por tierra de diatomeas y las aguas de filtrado se evaporan a sequedad. Al residuo se le añade 0.50 mL de acetona con lo que precipita un sólido naranja que se seca por succión.

Rendimiento: 281 mg, 70%



Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{ClINOPPt}$: C, 50.13; H, 3.07; N, 2.25. Experimental: C, 50.08; H, 3.02; N, 2.19.

IR (cm^{-1}): 3068 d (st. C-H Ar.), 1730 f (st. C=N), 1577 m (st. C=O), 1548 d (st. C-C Ar.), 1434 f (st. C-C Ar.), 1400 d (st. C-C Ar.), 736 f (δ C-H Ar.), 690 f (δ C-H Ar.), 583 f (δ C-H Ar.), 492 f (δ C-H Ar.), 336 m (st. Pt-Cl).

^1H -RMN (CD_2Cl_2 , 300 MHz, 298K): δ 10.20 (H^a , 1H, s, $^3J_{\text{H-Pt}} = 114$), 8.36 (H^b , 1H, td, $^3J_{\text{Hb-H}} = 6.7$, $^4J_{\text{Hb-P}} = 6.7$, $^4J_{\text{Hb-H}} = 0.6$, $^3J_{\text{Hb-Pt}} = 38$), 8.3-7.3 ($\text{H}_{\text{aromáticos}}$, 17H, m) ppm.

^{31}P -RMN (CD_2Cl_2 , 162 MHz, 298K): 16.24 (1P, s, $^1J_{\text{Pt-P}} = 2015$) ppm.

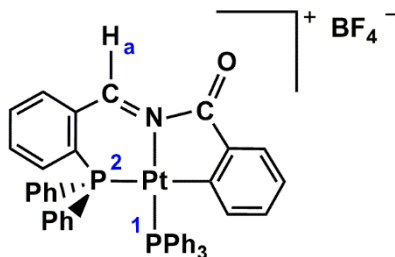
MS (MALDI+): $[\text{Pt}(\kappa^3\text{-}P,N,C\text{-}P(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]^+$ 587 m/z .

Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, por lenta difusión de éter dietílico sobre una disolución del complejo en diclorometano a baja temperatura (4°C).

▪ Complejo $[\text{Pt}(\text{PPh}_3)(\kappa^3\text{-}P,N,C\text{-}P(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)][\text{BF}_4]$ (**18a**)

Sobre una suspensión de 201 mg (0.253 mmol) de $[\text{Pt}(\text{NHC}(\text{OH})\text{Ph})(\kappa^3\text{-P,N,C-P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)][\text{BF}_4]$ en 15 mL de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, se añaden 66 mg de PPh_3 . La mezcla se mantiene en agitación durante 3 horas, tras lo cual se evapora a sequedad y se añade 3.00 mL de éter dietílico con lo que se obtiene un precipitado amarillo que se filtra y se seca por succión.

Rendimiento: 189 mg, 80%



Análisis calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{34}\text{BF}_4\text{NOPt}_2$: C, 56.43; H, 3.66; N, 1.50. Experimental: C, 56.25; H, 3.54; N, 1.48.

IR (cm^{-1}): 3057 d (st. C-H Ar.), 1728 m (st. C=N), 1670 m (st. C=O), 1560 d (st. C-C Ar.), 1436 m (st. C-C Ar.), 1402 d (st. C-C Ar.), 1055 f (st. B-F), 976 f (st. B-F), 689 f (δ C-H Ar.), 518 f (δ C-H Ar.).

^1H -RMN (CD_2Cl_2 , 300 MHz, 298K): δ 9.68 (H^a , 1H, d, $^3J_{\text{H-Pt}} = 70$, $^4J_{\text{H-P1}} = 11.4$), 8.2-6.8 ($\text{H}_{\text{aromáticos}}$, 33H, m) ppm.

^{31}P -RMN (CD_2Cl_2 , 121 MHz, 298K): δ 17.55 (2P, s, $^1J_{\text{Pt-P1}} = 3939$, $^1J_{\text{Pt-P2}} = 1950$) ppm.

MS (MALDI+): $[\text{Pt}(\text{PPh}_3)(\kappa^3\text{-P,N,C-P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]^+ 849 m/z$.

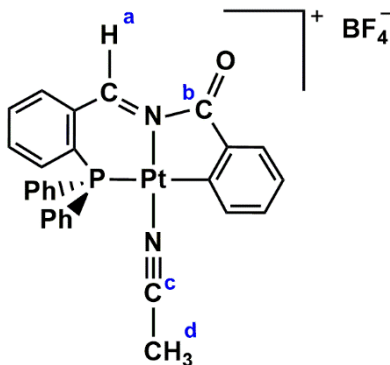
Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, por lenta difusión de éter dietílico sobre una disolución del complejo en diclorometano a baja temperatura (4°C).

▪ Complejo $[\text{Pt}(\text{NCCH}_3)(\kappa^3\text{-P,N,C-P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)][\text{BF}_4]$ (**18b**)

Se suspenden 217 mg (0.273 mmol) de $[\text{Pt}(\text{NHC}(\text{OH})\text{Ph})(\kappa^3\text{-P,N,C-P}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)][\text{BF}_4]$ en 15 mL de acetonitrilo a temperatura ambiente. La mezcla se mantiene en agitación durante 3 horas, tras lo cual se concentra hasta 0.5

mL, aproximadamente, generándose un precipitado amarillo que se filtra y se seca por succión.

Rendimiento: 118 mg, 61%



Análisis calculado para $C_{28}H_{22}BF_4N_2OPPt$: C, 47.01; H, 3.10; N, 3.92. Experimental: C, 46.76; H, 3.03; N, 3.79.

IR (cm^{-1}): 3061 d (st. C-H), 2322 d (st. $C\equiv N$), 1742 m (st. $C=N$), 1595 m (st. $C=O$), 1562 d (st. C-C Ar.), 1436 m (st. C-C Ar.), 1406 d (st. C-C Ar.), 1059 f (st. B-F), 973 f (st. B-F), 690 f (δ C-H).

1H -RMN (CD_2Cl_2 , 300 MHz, 298K): δ 9.72 (H^a , 1H, s, $^3J_{H-Pt}=113$), 8.2-7.3 ($H_{aromáticos}$, 18H, m), 2.38 (H^d , 3H, s) ppm.

^{13}C -RMN (APT) (CD_2Cl_2 , 100 MHz, 298K): δ 181.2 (C^b), 166.5 (C^a), 30.2 (C^c), 4.3 (C^d) ppm.

^{31}P -RMN (CD_2Cl_2 , 121 MHz, 298K): 15.24 (1P, s, $^1J_{Pt-P}=1990$) ppm.

MS (MALDI+): $[Pt(NCCH_3)(\kappa^3-P,N,C-P(Ph)_2C_6H_4CHNCOC_6H_4)]^+ 628 m/z$.

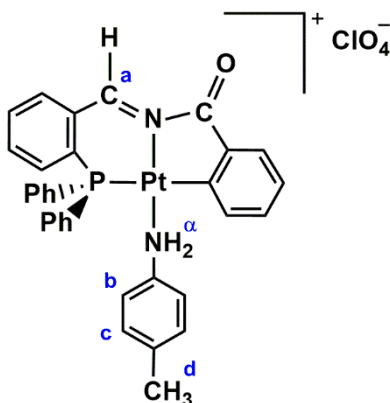
Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, por lenta difusión de éter dietílico sobre una disolución del complejo en diclorometano a baja temperatura (4°C).

- Complejo $[Pt(NH_2C_6H_4CH_3)(\kappa^3-P,N,C-P(Ph)_2C_6H_4CHNCOC_6H_4)][ClO_4]$ (**19a**)

Sobre una suspensión de 119 mg (0.178 mmol) de $[PtBr(\kappa^3-P,N,C-P(Ph)_2C_6H_4CHNCOC_6H_4)]$ en 15.0 mL de CH_2Cl_2 y a temperatura ambiente, se añaden 37 mg (0.178 mmol) de $AgClO_4$. La mezcla se mantiene en agitación durante 1 hora, tras lo

cual se añaden 21 mg (0.178 mmol) de *p*-toluidina, y se deja en agitación durante 30 minutos. Tras este tiempo se filtra por tierra de diatomeas y la disolución resultante se evapora a sequedad. Al residuo se le añade 1.00 mL de acetona con lo que precipita un sólido amarillo que se filtra y seca por succión.

Rendimiento: 78 mg, 54%



Análisis calculado para $C_{34}H_{32}ClN_2O_5P$: C, 50.41; H, 3.98; N, 3.46. Experimental: C, 50.34; H, 3.96; N, 3.52.

IR (cm^{-1}): 3267 d (st. N-H), 3056 d (st. C-H), 1743 m (st. C=N), 1606 m (st. C=O), 1556 d (st. C-C Ar.), 1436 m (st. C-C Ar.), 1395 d (st. C-C Ar.), 1097 f (ClO_4^-), 1060 (ClO_4^-), 958 f (ClO_4^-), 692 f (δ C-H), 620 f (δ C-H).

^1H -RMN (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298K): δ 9.65 (H^a , 1H, s, $^3J_{\text{H-Pt}}=102$), 8.16 ($\text{H}_{\text{aromáticos}}$, 2H, m), 7.96-7.70 ($\text{H}_{\text{aromáticos}}$, 6H, m), 7.59 ($\text{H}_{\text{aromáticos}}$, 2H, m), 7.47 ($\text{H}^{p,m-\text{Ph}}$, 6H, m), 7.22 ($\text{H}^{o-\text{Ph}}$, 4H, m), 6.95 (H^c , 2H, d, $^3J_{\text{Hc-Hb}} = 8.3$), 6.65 (H^b , 2H, d, $^3J_{\text{Hb-Hc}} = 8.3$), 6.50 (H^a , 2H, s, $^2J_{\text{H-Pt}} = 66$), 2.30 (H^d , 3H, s) ppm.

^{13}C -RMN (APT) (CD_2Cl_2 , 100 MHz, 298K): δ 165.2 (C^a), 130.4 (C^c), 124.1 (C^b), 21.07 (C^d) ppm.

^{31}P -RMN (CD_2Cl_2 , 121 MHz, 298K): 15.95 (1P, s, $^1J_{\text{Pt-P}}=2049$) ppm.

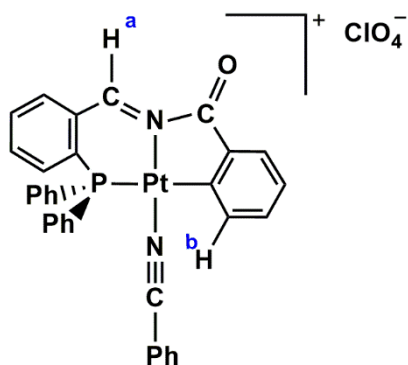
MS (MALDI+): $[\text{Pt}(\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3)(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCO}_2\text{C}_6\text{H}_4)]^+$ 710.2 m/z .

Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, por lenta difusión de acetona sobre una disolución del complejo en diclorometano a baja temperatura (4°C).

- Complejo $[\text{Pt}(\text{NCPh})(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)][\text{ClO}_4]$ (**19b**)

Se parte de una disolución de 126 mg (0.189 mmol) del complejo $[\text{PtBr}(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]$ en 30.0 mL de CH_2Cl_2 . Se añaden 39 mg de AgClO_4 y 40 μL de benzonitrilo manteniendo la mezcla en agitación y aislado de la luz durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo se ha producido un cambio de color de naranja a amarillo, junto con la aparición de un sólido. Se filtra por tierra de diatomeas y la disolución resultante se lleva a sequedad. Al residuo se le añaden 2.00 mL de éter dietílico con lo que suelta un sólido amarillo que se filtra, se lava con 3.00 mL de éter dietílico (3 veces), se seca por succión.

Rendimiento: 94 mg, 63%



Análisis calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{P}$: C, 50.17; H, 3.06; N, 3.55. Experimental: C, 50.25; H, 3.07; N, 3.58.

IR (cm^{-1}): 3060 d (st. C-H), 2277 d (st. $\text{C}\equiv\text{N}$), 1734 m (st. $\text{C}=\text{N}$), 1593 m (st. $\text{C}=\text{O}$), 1554 m (st. C-C Ar.), 1435 m (st. C-C Ar.), 1410 d (st. C-C Ar.), 1083 f (ClO_4^-), 1050 (ClO_4^-), 959 f (ClO_4^-), 620 f (δ C-H).

^1H -RMN (CD_2Cl_2 , 300 MHz, 298K): δ 10.15 (H^a , 1H, s, $^3J_{\text{H-Pt}} = 116$), 8.60 (H^b , 1H, td, $^3J_{\text{H-H}} = 6.70$, $^4J_{\text{H-P}} = 6.7$, $^4J_{\text{H-H}} = 0.7$, $^3J_{\text{H-Pt}} = 40.5$), 8.3-7.3 ($\text{H}_{\text{aromáticos}}$, 22H, m) ppm.

^{31}P -RMN (CD_2Cl_2 , 121 MHz, 298K): 15.69 (1P, s, $^1J_{\text{Pt-P}}=1999$) ppm.

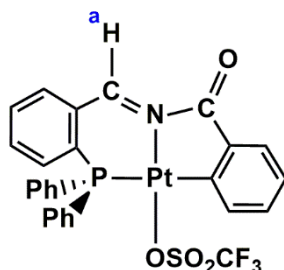
MS (MALDI+): $[\text{Pt}(\text{NCPh})(\kappa^3\text{-}P,N,C\text{-}P(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]^+ 690\ m/z$.

Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, por lenta difusión de éter dietílico sobre una disolución del complejo en diclorometano a baja temperatura (4°C).

▪ Complejo $[\text{Pt}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)(\kappa^3\text{-}P,N,C\text{-}P(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]$ (**20**)

Se parte de una disolución de 221 mg (0.331 mmol) del complejo $[\text{PtBr}(\kappa^3\text{-}P,N,C\text{-}P(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]$ en 25.0 mL de CH_2Cl_2 seco en atmosfera de argón. Se añaden 85 mg (0.331 mmol) de $\text{AgOSO}_2\text{CF}_3$ manteniendo la mezcla en agitación y aislado de la luz durante 14 horas. Transcurrido ese tiempo se ha producido un cambio de color de naranja a amarillo, junto con la aparición de un sólido. Se filtra por tierra de diatomeas y la disolución resultante se concentra hasta aproximadamente 1 mL de disolvente, y se añaden 5.00 mL de n-hexano con lo que se genera un sólido que se filtra en atmosfera de argón, se lava con 3.00 mL de n-hexano (3 veces), y se seca a vacío.

Rendimiento: 151 mg, 62%



Análisis calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_4\text{PPTs}$: C, 44.03; H, 2.60; N, 1.90; S, 4.35.
Experimental: C, 44.18; H, 2.67; N, 1.95; S, 4.42.

IR (cm^{-1}): IR (cm^{-1}): 3049 d (st. C-H Ar.), 1739 m (st. C=N), 1576 m (st. C=O), 1552 d (st. C-C Ar.), 1438 m (st. C-C Ar.), 1271 m (SO_3), 1231 m (CF_3), 1164 m (CF_3), 1023 f (SO_3), 694 m (δ C-H Ar.), 635 f (SO_3), 585 m (CF_3), 524 m (δ C-H Ar.).

^1H -RMN (CD_2Cl_2 , 300 MHz, 298K): δ 9.69 (H^a , 1H, d, $^3J_{\text{H-Pt}}=144$), 8.3-7.2 ($\text{H}_{\text{aromáticos}}$, 18H, m) ppm.

^{31}P -RMN (CD_2Cl_2 , 121 MHz, 298K): 19.24 (1P, s, $^1J_{\text{Pt-P}} = 2068$) ppm.

^{19}F -RMN (CD_2Cl_2 , 376 MHz, 298K): -77.54 (3F, s) ppm.

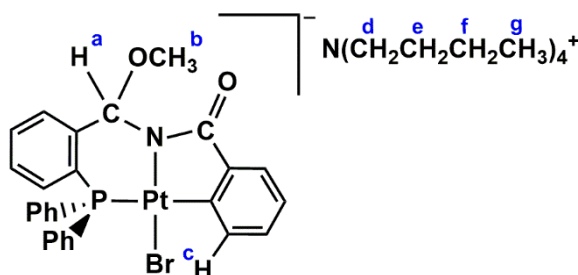
MS (ESI⁺): $[\text{Pt}(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]^+$ 588.1 m/z .

MS (MALDI⁺): $[\text{Pt}(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]^+\cdot\text{DCTB}$ 837.3 m/z .

▪ Complejo $[\text{NBu}_4][\text{PtBr}(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C(OCH}_3\text{)HNCOC}_6\text{H}_4)]$ (**21a**)

Se parte de una disolución de 203 mg (0.304 mmol) del complejo $[\text{PtBr}(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]$ en 45.0 mL de CH_2Cl_2 , y 0.20 mL de MeOH. Se añaden 304 μL de NBu_4OH (1M, en MeOH) manteniendo la mezcla en agitación durante 30 min. Transcurrido ese tiempo se ha producido un cambio de color de naranja a amarillo claro, con lo que se evapora a sequedad. Al residuo se le añaden 2.00 mL de éter dietílico y 0.10 mL de acetona y se decantan (3 veces). Finalmente se añaden, a -20°C , 0.50 mL de éter dietílico y 5.00 mL de éter dietílico con lo que aparece un sólido amarillo claro que se filtra y lava con 3.00 mL de éter dietílico (3 veces). Finalmente, se seca por succión.

Rendimiento: 202 mg, 71%



Análisis calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{58}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{PPT}$: C, 54.89; H, 6.21; N, 2.98. Experimental: C, 54.75; H, 6.17; N, 2.88.

IR (cm^{-1}): 3051 d (st. C-H), 2959 d (st. C-H), 1591 m (st. C=O), 1550 d (st. C-C Ar.), 1435 m (st. C-C Ar.), 1097 f(C-O), 1055 m(C-O), 874 d (NBu_4), 737 d (NBu_4), 692 f (δ C-H Ar.), 504 m (δ C-H Ar.).

^1H - $\{^{31}\text{P}\}$ -RMN (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298K): δ 8.25 (H^c , 1H, d, $^3J_{\text{Hc-H}} = 7.0$, $^3J_{\text{Hc-Pt}} = 42.0$), 7.85-6.95 ($\text{H}_{\text{aromáticos}}$, 17H, m), 6.45 (H^a , 1H, s, $^3J_{\text{H-Pt}} = 85.4$), 2.92 (H^d , 8H, m), 2.78 (H^b , 3H, s), 1.54 (H^e , 8H, m), 1.37 (H^f , 8H, sex, $^3J_{\text{Hf-He/Hg}} = 7.2$), 0.94 (H^g , 12H, t, $^3J_{\text{Hg-Hf}} = 7.2$) ppm.

^{13}C -RMN (APT) (CD_2Cl_2 , 100 MHz, 298K): δ 84.3 (C^a), 59.0 (C^d), 52.1 (C^b), 24.4 (C^e), 20.2 (C^f), 14.0 (C^g) ppm.

^{31}P -RMN (CD_2Cl_2 , 162 MHz, 298K): 16.09 (1P, s, $^1J_{\text{Pt-P}}=2080$) ppm.

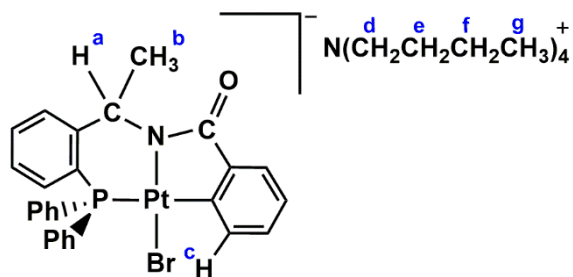
MS (ESI⁻): $[\text{PtBr}(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C(OCH}_3\text{)HNCOC}_6\text{H}_4\text{)}]]^-$ 698.0 m/z .

Preparación de monocristales: Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X, por lenta difusión de éter dietílico sobre una disolución del complejo en diclorometano a baja temperatura (4°C).

▪ Complejo $[\text{NBu}_4][\text{PtBr}(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C(CH}_3\text{)HNCOC}_6\text{H}_4\text{)}]]$ (**21b**)

Se parte de una disolución de 134 mg (0.201 mmol) del complejo $[\text{PtBr}(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4\text{)}]]$ en 30.0 mL de THF. Se añaden 130 μL (0.210 mmol) de MeLi a -20°C manteniendo la mezcla en agitación a dicha temperatura 10 minutos sin observar cambios visuales. Tras este tiempo se aumenta la temperatura hasta 25°C con lo que la mezcla cambia rápidamente de color de naranja a amarillo pálido, y se mantiene en agitación durante 30 minutos. Se añaden 68 mg (0.210 mmol) de NBu_4Br junto con 10.0 mL CH_2Cl_2 . Tras 30 minutos se concentra hasta 5 mL con lo que se genera un sólido (LiBr) que se filtra por tierra de diatomeas y la disolución resultante se concentra hasta un 0.5 mL. Se añaden 5.00 mL de n-hexano obteniéndose un sólido que se filtra y seca a vacío.

Rendimiento: 103 mg, 56%



Análisis calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{58}\text{BrN}_2\text{OPPt}$: C, 55.84; H, 6.32; N, 3.03. Experimental: C, 55.71; H, 6.29; N, 2.99.

IR (cm^{-1}): 3053 d (st. C-H), 2958 d (st. C-H), 1592 m (st. C=O), 1552 d (st. C-C Ar.), 1436 m (st. C-C Ar.), 880 d (NBu_4), 736 d (NBu_4), 689 f (δ C-H Ar.), 510 m (δ C-H Ar.).

^1H -RMN (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 298K): δ 8.21 (H^c , 1H, t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.70$, $^3J_{\text{H-Pt}} = 41.9$), 7.90-6.90 ($\text{H}_{\text{aromáticos}}$, 17H, m), 6.20 (H^a , 1H, cuart, $^3J_{\text{H}^a-\text{H}^b} = 6.80$, $^3J_{\text{H-Pt}}=82.7$), 3.09 (H^d , 8H, m), 1.54 (H^e , 8H, m), 1.40 (H^f , 8H, sex, $^3J_{\text{H}^f-\text{H}^e/\text{H}^g} = 7.28$), 0.96 (H^g , 12H, t, $^3J_{\text{H}^g-\text{H}^f} = 7.28$), 0.93 (H^b , 3H, d, $^3J_{\text{H}^b-\text{H}^a} = 6.80$) ppm.

^{13}C -RMN (APT) (CD_2Cl_2 , 100 MHz, 298K): δ 59.39 (C^d), 54.01 (C^a), 26.96 (C^b), 24.53 (C^e), 20.25 (C^f), 13.98 (C^g) ppm.

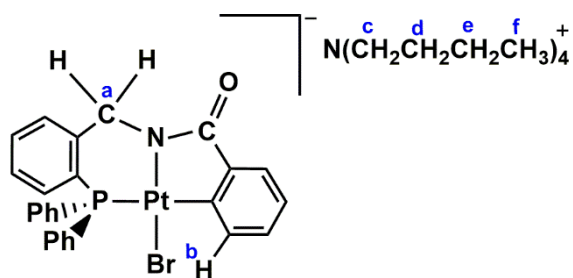
^{31}P -RMN (THF-D_8 , 121 MHz, 298K): 12.48 (1P, s, $^1J_{\text{Pt-P}} = 2057$) ppm.

MS (MALDI-): $[\text{PtBr}(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C(CH}_3\text{)HNCOC}_6\text{H}_4)]^+ 682.2 m/z$.

▪ Complejo $[\text{NBu}_4][\text{PtBr}(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NCOC}_6\text{H}_4)]$ (**21c**)

Se parte de una disolución de 81 mg (0.122 mmol) del complejo $[\text{PtBr}(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHNCOC}_6\text{H}_4)]$ en 20.0 mL de THF. Se añaden 35 mg (0.136 mmol) de NBu_4BH_4 manteniendo la mezcla en agitación durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo se ha producido un cambio de color de naranja a amarillo pálido, con lo que se evapora hasta 0.5 mL y se añaden 5mL de éter dietílico con lo que aparece un solido amarillo claro que se filtra y lava con 3.00 mL de éter dietílico (3 veces). Finalmente, se seca por succión.

Rendimiento: 66 mg, 59%



Análisis calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{56}\text{BrN}_2\text{OPPt}$: C, 55.38; H, 6.20; N, 3.08. Experimental: C, 55.34; H, 6.18; N, 3.06.

IR (cm^{-1}): 3050 d (st. C-H), 2961 d (st. C-H), 1582 m (st. C=O), 1537 d (st. C-C Ar.), 1435 m (st. C-C Ar.), 877 d (NBu_4), 734 d (NBu_4), 692 f (δ C-H Ar.), 517 m (δ C-H Ar.).

^1H - $\{^{31}\text{P}\}$ -RMN (THF- D_8 , 400 MHz, 298K): δ 8.19 (H^b , 1H, d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.40$, $^3J_{\text{H-Pt}} = 40.2$), 7.75-6.75 ($\text{H}_{\text{aromáticos}}$, 17H, m), 4.93 (H^a , 1H, $^3J_{\text{H-Pt}} = 59.9$), 2.97 (H^c , 8H, m), 1.46 (H^d , 8H, m), 1.35 (H^e , 8H, sex, $^3J_{\text{He-Hd/Hf}} = 7.28$), 0.95 (H^f , 12H, t, $^3J_{\text{Hf-He}} = 7.28$) ppm.

^{31}P -RMN (THF- D_8 , 121 MHz, 298K): 14.07 (1P, s, $^1J_{\text{Pt-P}} = 2042$) ppm.

MS (MALDI-): $[\text{PtBr}(\kappa^3\text{-P,N,C-P(Ph)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NCOC}_6\text{H}_4)]^-$ 667.9 m/z .

E.3. Detalles computacionales

Los cálculos mecanocuánticos han sido realizados haciendo uso del programa Gaussian09,¹ al nivel de teoría DFT/M06.² Para describir los átomos de platino se han utilizado funciones de base de tipo SDD junto con sus correspondientes pseudopotenciales³ a los cuales se les ha añadido funciones de polarización f.⁴ Los átomos de elementos de los grupos principales han sido descritos con funciones de base de tipo 6-31G**.⁵ Las superficies de energía potencial correspondientes a cada formulación han sido estudiadas en fase gas y/o en disolución de diclorometano ($\epsilon = 8.93$), en este caso haciendo uso del modelo de solvatación continuo SMD.⁶ Los puntos críticos calculados han sido obtenidos sin aplicar ninguna restricción de simetría. Los cálculos de frecuencia se han llevado a cabo en cada punto crítico obtenido, al objeto de caracterizar su naturaleza de mínimos relativos o de estados de transición. Los análisis topológicos de las funciones de densidad electrónica $\rho(r)$ han sido llevados a cabo utilizando el programa AIMAll.⁷ Las composiciones de orbitales moleculares han sido analizadas utilizando el programa Chemissian.⁸

E.4. Procedimientos bioquímicos

E.4.1. Cultivo celular

- Las células de HeLa (cáncer de cuello de útero) se han mantenido en DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) suplementado con 5% de suero fetal bovino (FBS), penicilina 100 $\mu\text{g/ml}$, estreptomycin 100 $\mu\text{g/ml}$ y L-glutamina 2mM. El cultivo fue mantenido en una atmosfera de 95% de aire y 5% de CO_2 a 37 °C. Las células fueron sembradas 24 horas antes de la adición de los complejos.

- Las células de Jurkat T clone E6.1 (Leucemia), se han mantenido en el medio RPMI 1640 suplementado con 10 % suero fetal bovino (FBS), penicilina 100 µg /mL, estreptomina 100 µg/mL y L-glutamina 2 mM. El cultivo fue mantenido en una atmosfera de 95% de aire y 5% de CO₂ a 37°C.
- Las células mononucleares de sangre periférica fueron aisladas de muestras de sangre proporcionadas por el “Banco de Sangre y Tejidos de Aragón”, cumpliendo los requisitos para el tratamiento de este tipo de muestras. Las células aisladas están compuestas fundamentalmente por linfocitos T y linfocitos B y se cultivaron en el medio RPMI 1640 suplementado con 10 % suero fetal bovino (FBS), penicillina 100 µg /mL, estreptomina 100 µg/mL y L-glutamina 2 mM.

E.4.2. Ensayo citotoxicidad

Se ha empleado el método MTT⁹ para determinar la viabilidad de células de tipo HeLa, Jurkat y linfocitos, en presencia de complejos de platino. Los ensayos con este método se han realizado en placas de 96 pocillos con una densidad aproximada de 10⁴ células por pocillo (HeLa), 10⁵ células por pocillo (Jurkat) o 2·10⁵ células por pocillo (linfocitos). Los complejos se han disuelto en DMSO, y se han realizado diluciones seriadas generando 6 concentraciones diferentes: 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125 µM. De esta forma, se han ensayado las células con 6 concentraciones y por cuadruplicado cada concentración, teniendo un control del blanco, un control del efecto del disolvente (DMSO) y un control del crecimiento celular en ausencia de complejos y DMSO. Las células fueron incubadas con los complejos durante 24 horas a 37 °C en una atmosfera de 95% de aire y 5% de CO₂. Tras este tiempo se añaden 10 µL de MTT (5 mg/mL) en cada pocillo y se incubaron durante 2 horas a 37 °C. Las células viables transforman el MTT en cristales de azul formazán, que tras retirar el medio de cultivo se disuelven con 100 µL de DMSO por pocillo. Posteriormente, se mide la absorbancia de cada pocillo a 550 nm de longitud de onda con un lector de ELISA (*Microplate reader Benchmark de Bio-Rad*). Los valores de IC₅₀ fueron calculados mediante un ajuste logarítmico o potencial.

E.4.3. Ensayo morfológico

La morfología celular fue analizada mediante dos métodos. El primero de ellos se ha basado en la toma de imágenes al microscopio. El segundo de ellos se ha llevado a cabo mediante tinción de cultivos celulares con Hoechst 33342 a 25 ng/mL. Previo a la adicción del colorante se mantuvieron 24 horas en incubación en una atmosfera de 95% de aire y 5% de CO₂ a 37 °C, en presencia de los complejos objeto de estudio a la concentración del IC₅₀ de cada uno de ellos. Las células se visualizaron en un microscopio de fluorescencia (Nikon Eclipse 50i) y se usó el software ACT para la adquisición de las imágenes.

E.4.4. Ensayo de muerte celular

Se utilizó la citometría de flujo¹⁰ para cuantificar la inducción de muerte celular en células Jurkat y linfocitos. Para ambos tipos de células se ha seguido el mismo procedimiento. En placas de 48 pocillos se incuban $2.5 \cdot 10^5$ células en 200 µL de medio RPMI 1640 suplementado con 10 % suero fetal bovino (FBS), penicilina 100 µg/mL, estreptomicina 100 µg/mL y L-glutamina 2 mM. Se añaden los complejos objeto de estudio y se mantiene en incubación 24 horas. En la mitad de las muestras las células se preincubaron con el inhibidor general de caspasas z-VAD-fmk a una concentración final de 50 µM. Tras este tiempo se trasvasa el contenido de los pocillos a tubos de citómetro, que se centrifugan 5 minutos a 200 rpm y posteriormente, se retira el medio celular. A estos tubos se les añade 200 µL del tampón de Anexina V (ABB: 140 mM NaCl, 2.5 mM CaCl₂, 10 mM Hepes/NaOH, pH 7.4) con anexina V-FITC, y se mantienen en incubación aislados de la luz durante 20 minutos. Una vez transcurrido este tiempo se añaden 200 µL de 7-Amino-Actinomicina D (7-AAD) diluido en tampón ABB, y se registran los histogramas en el canal FL-1 y FL-3 con el fin de cuantificar las células positivas para Anexina V-FITC y/o 7-AAD, lo que permite conocer el porcentaje de muerte celular en cada muestra. Para ello se utiliza el citómetro *BD FACSCalibur* (*BD Biosciences*) y los datos obtenidos se procesaron mediante el programa informático *CellQuest Pro*.

Bibliografía

¹ M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, y D. J. Fox, *Gaussian 09, Revision D.01*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2013**.

² Y. Zhao, y D. G. Truhlar. "The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals." *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, *120*, 215-241.

³ D. Andrae, U. Häußermann, M. Dolg, H. Stoll, y H. Preuß. "Energy-adjusted ab initio pseudopotentials for the second and third row transition elements." *Theor. Chim. Acta*, **1990**, *77*, 123-141.

⁴ A. W. Ehlers, M. Böhme, S. Dapprich, A. Gobbi, A. Höllwarth, V. Jonas, K. F. Köhler, R. Stegmann, A. Veldkamp, y G. Frenking. "A set of f-polarization functions for pseudo-potential basis sets of the transition metals ScCu, YAg and LaAu." *Chem. Phys. Lett.*, **1993**, *208*, 111-114.

⁵ (a) P. C. Hariharan, y J. A. Pople. "The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies" *Theor. Chim. Acta*, **1973**, *28*, 213-222. (b) M. M. Francl, W. J. Pietro, W. J. Hehre, J. S. Binkley, M. S. Gordon, D. J. DeFrees, y J. A. Pople. "Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization-type basis set for second-row elements." *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654-3665.

⁶ A. V. Marenich, C. J. Cramer, y D. G. Truhlar. "Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions." *J. Phys. Chem. B.*, **2009**, *113*, 6378-6396.

⁷ Todd A. Keith, AIMAll (Version 15.09.12), TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, **2015** (aim.tkgristmill.com).

⁸ L. V. Skripnikov, Chemissian (Version 3.3), Visualization Computer Program, www.chemissian.com (**2012**).

⁹ T. Mosmann. "Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assay." *J. Immunol. Methods*, **1983**, *65*, 55–63. (b) F. Denizot, y R. Lang. "Rapid colorimetric assay for cell growth and survival. Modifications to the tetrazolium dye procedure giving improved sensitivity and reliability." *J. Immunol. Methods*, **1986**, *89*, 271–277.

¹⁰ M. J. Otero y E. A. González-Navarro. "Aplicaciones clínicas de la Citometría de Flujo." *Ed. Cont. Lab. Clin.*, **2014**, *17*, 62-70. (b) E. Hollville, y S.J. Martin. "Measuring apoptosis by microscopy and flow cytometry." *Curr. Protoc. Immunol.*, **2016**, *112*, 14.38.1-14.38.24.

Conclusiones

1. Se ha conseguido sintetizar, con buen rendimiento, un grupo de complejos aniónicos que contienen distintos ligandos amidato $[\text{NBu}_4]\text{trans}-[\text{PtCl}(\text{NHCOR})_2(\text{H}_2\text{O})]$ (**2a-2f**), mediante la adición nucleofílica a los ligandos de tipo nitrilo previamente coordinados al centro de platino(II). Del análisis comparativo entre la síntesis de estos complejos y la de otros amidatos previamente conocidos se concluye que el contraión del nucleófilo y el disolvente son determinantes para su obtención, con la sustitución de un solo ligando cloruro por un ligando agua.
2. La caracterización estructural por difracción de rayos X y los cálculos teóricos sobre el complejo $[\text{NBu}_4]\text{trans}-[\text{PtCl}(\text{NHCOPh})_2(\text{H}_2\text{O})]$ (**2a**) revelan que la molécula de agua establece unos fuertes enlaces de hidrógeno intramoleculares con los átomos de oxígeno de los ligandos amidato que son esenciales para la estabilidad del complejo metálico.
3. Se han obtenido nuevos complejos con ligandos N-dadores por sustitución selectiva de la molécula de agua. Para ello se han empleado especies como amoníaco, hidrazina y aminas primarias, con capacidad para establecer enlaces de hidrógeno similares a los que forma la molécula de agua, revelando la importancia de estas interacciones en los procesos de sustitución del agua coordinada.
4. Los ligandos monodentados clásicos de tipo fosfano, piridina, e isocianuro, sin capacidad para formar enlaces de hidrógeno, cuando consiguen llevar a cabo los procesos de sustitución, causan la sustitución de la molécula de agua y del ligando cloruro simultáneamente. Esto permite obtener una familia de amidato-complejos de platino(II) neutros que conservan la disposición *trans* del complejo de partida y, a diferencia de éste, son poco solubles. De este modo, se ha puesto de manifiesto la importancia del ligando entrante en las reacciones de sustitución, así como la diferencia entre ligandos capaces de establecer enlaces de hidrógeno y los que no.
5. Los ligandos de tipo difosfano con un átomo espaciador, no han deparado en la formación de especies dinucleares de platino, sino que han generado compuestos similares a los obtenidos con los fosfanos actuando como ligandos monodentados. Si se incrementa el número de átomos espaciadores se

- posibilita la isomerización del complejo de partida al disminuir la tensión del metalociclo, dando lugar a una especie de tipo *cis*. Debido al fuerte efecto *trans* del átomo de fósforo, se puede llegar incluso a provocar la sustitución completa de los ligandos amidato.
6. La oxidación del complejo **2a** con halógenos se produce de forma sencilla con la consiguiente formación de especies de platino(IV). Estas reacciones ponen de manifiesto la facilidad con la que el átomo de platino del complejo **2a** puede participar en nuevos enlaces a través de su orbital d_{z^2} .
 7. El complejo **2a** es capaz de llevar a cabo el proceso de hidratación de dióxido de azufre de forma controlada a través de una reacción de inserción de dicha molécula en el enlace Pt-OH₂. El estudio teórico del mecanismo de la reacción que da lugar al complejo [NBu₄]*trans*-[PtCl(NHC(OH)Ph)₂(SO₃)] (**13**) muestra que el orbital d_{z^2} participa en las etapas incipientes de la reacción. Además, este estudio confirma la destacada participación de los enlaces de hidrógeno en todo el proceso, lo que redundará en la importancia de estas interacciones en la estabilidad de los complejos que las presentan y en su reactividad. Los estudios de **13** mediante ¹H-RMN a temperatura variable y los cálculos DFT ponen de manifiesto la facilidad de intercambio entre las distintas formas tautoméricas del complejo **13**.
 8. Se ha obtenido un nuevo complejo *pincer* [Pt(NHCOPh)(κ³-P,N,C-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] (**14**) a través de un proceso en varias etapas, que se inicia con la condensación entre un aldehído de un ligando fosfano y un grupo NH de un ligando amidato, favorecido por la presencia del centro metálico, y que concluye con una reacción de metalación de un átomo de carbono aromático al centro de platino(II).
 9. El complejo **14** posee un total de cuatro sistemas cíclicos fusionados con deslocalización electrónica entre ellos. El estudio teórico de orbitales moleculares revela la existencia de una serie de puntos ricos y deficientes en densidad electrónica que son susceptibles de interactuar con reactivos de índole muy diversa.
 10. La reacción del complejo **14** con ácidos no coordinantes provoca cambios en el ligando amidato. Este grupo se transforma en una especie de tipo alcohol

- [Pt(NHC(OH)Ph)(κ^3 -*P,N,C*-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)](BF₄) (**15a**) o de tipo éter [Pt(*z*-NHC(OCH₃)Ph)(κ^3 -*P,N,C*-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)](BF₄) (**15b**) en función del ácido utilizado, generando complejos catiónicos notablemente más solubles que su precursor. En cambio, si los ácidos presentan capacidad coordinante (HX) el resultado es significativamente diferente, ya que se provoca la protonación tanto del amidato como del átomo de carbono metalado, dando lugar a especies de tipo quelato *cis*-[PtX₂(κ^2 -*P,N*-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₅)] (**16**).
11. La regeneración de complejos *pincer* a partir de las especies quelato es sencilla en presencia de un agente abstractor de halógenos y una base que promueva la metalación del anillo aromático, lo que conduce a especies de tipo *pincer* con halogenuros como ligandos auxiliares [PtX(κ^3 -*P,N,C*-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] (**17**). Esta conversión se puede revertir de nuevo a la especie quelato en presencia de un ácido de Brønsted con un anión coordinante. Así, se consigue un interesante intercambio entre forma quelato y *pincer*, que puede ser de utilidad en procesos catalíticos.
 12. Con objeto de explorar las posibilidades de los complejos **15** y **17** que contienen el ligando *pincer* PNC se estudió su reactividad frente a ligandos de características diversas y reactivos nucleofílicos que pudieran atacar al átomo de carbono imínico del sistema *pincer* y generar nuevos complejos aniónicos de fórmula [NBu₄][PtBr(κ^3 -*P,N,C*-P(Ph)₂C₆H₄C(R)HNCOC₆H₄)] (**21**).
 13. Se han evaluado las propiedades antiproliferativas de una amplia variedad de complejos presentados en esta memoria de tipo amidato, quelato y *pincer* frente a células HeLa y Jurkat. Como resultado de estos ensayos se puede establecer que existe relación entre la estructura de los complejos y su actividad contra las células cancerígenas. En general, los complejos *pincer* y quelato se muestran más activos, lo que puede estar relacionado con la estabilidad que confieren estos grupos y su efecto protector sobre el centro metálico.
 14. Se han realizado ensayos de muerte celular con la variedad de células Jurkat y una selección reducida de los complejos que han resultado más activos en los ensayos previos, obteniendo valiosos resultados. A esto se añade el estudio del tipo de muerte celular que muestra que los complejos

[Pt(ζ -NHC(OCH₃)Ph)(κ^3 -*P,N,C*-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] [BF₄] (**15b**), *cis*-PtBr₂(κ^2 -*P,N*-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₅)] (**16**), y [Pt(NH₂C₆H₄CH₃)(κ^3 -*P,N,C*-P(Ph)₂C₆H₄CHNCOC₆H₄)] [ClO₄] (**19a**) dan lugar de forma mayoritaria a una muerte por apoptosis, que resulta más biocompatible que si fuera por necrosis.

15. El análisis frente a linfocitos (células sanas) muestra una reseñable capacidad de discriminación del complejo **15b** y, en menor medida, del **19a**, frente a las células tumorales, lo que los hace buenos candidatos para alcanzar nuevas fases en el estudio de fármacos antitumorales tanto *in vitro* como *in vivo*.

Anexos

Índice

A.1 Espectros de espectroscopia de infrarrojo (IR), de resonancia magnética nuclear (RMN), y de espectrometría de masas (MS).....	5
A.2. Datos cristalográficos de las estructuras obtenidas mediante difracción de rayos X.....	175
A.3. Tablas y gráficas de la absorbancia a 550 nm y 490 nm a diferentes concentraciones de complejo de platino en ensayos MTT.....	205
A.4. Ensayos de muerte celular.....	283

A.1. Espectros de espectroscopia de infrarrojo (IR), de resonancia magnética nuclear (RMN), y de espectrometría de masas (MS).

En este apartado se recopilan los espectros de todas las técnicas de espectroscopia, espectrometría y resonancia magnética nuclear empleadas en la caracterización de los complejos obtenidos en esta tesis. Todos los espectros han sido registrados a temperatura ambiente, salvo en los que se especifique la temperatura.

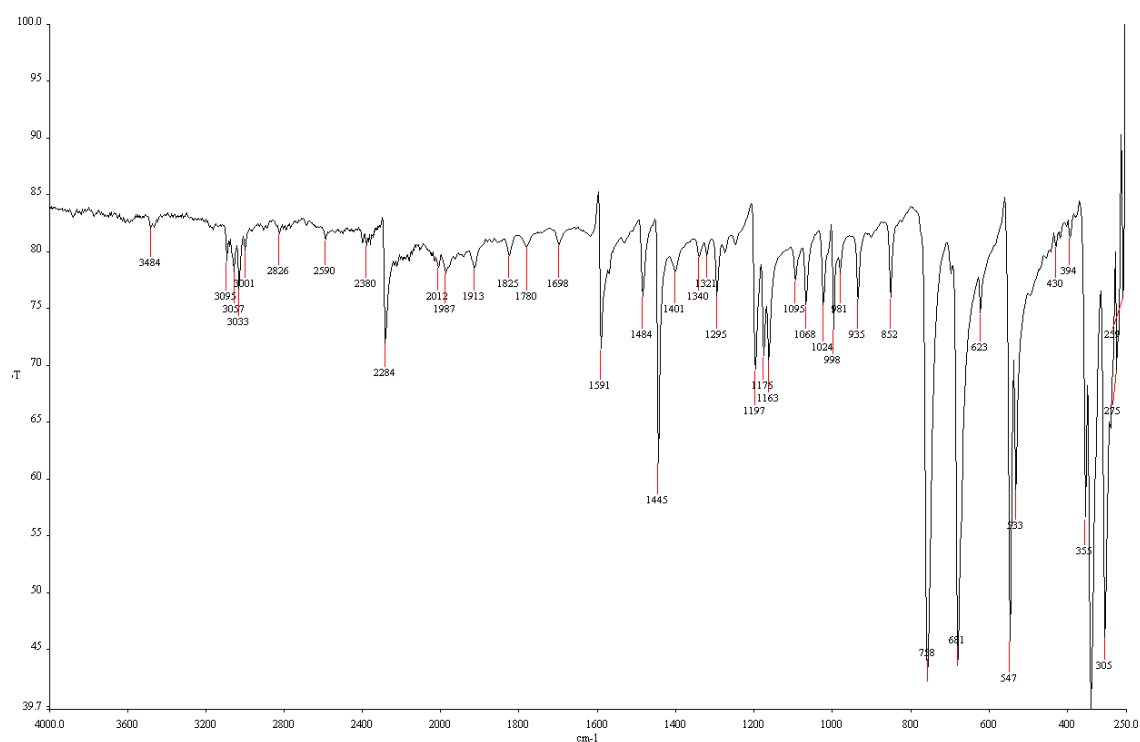


Figura A.1.1. Espectro de IR del complejo 1a.

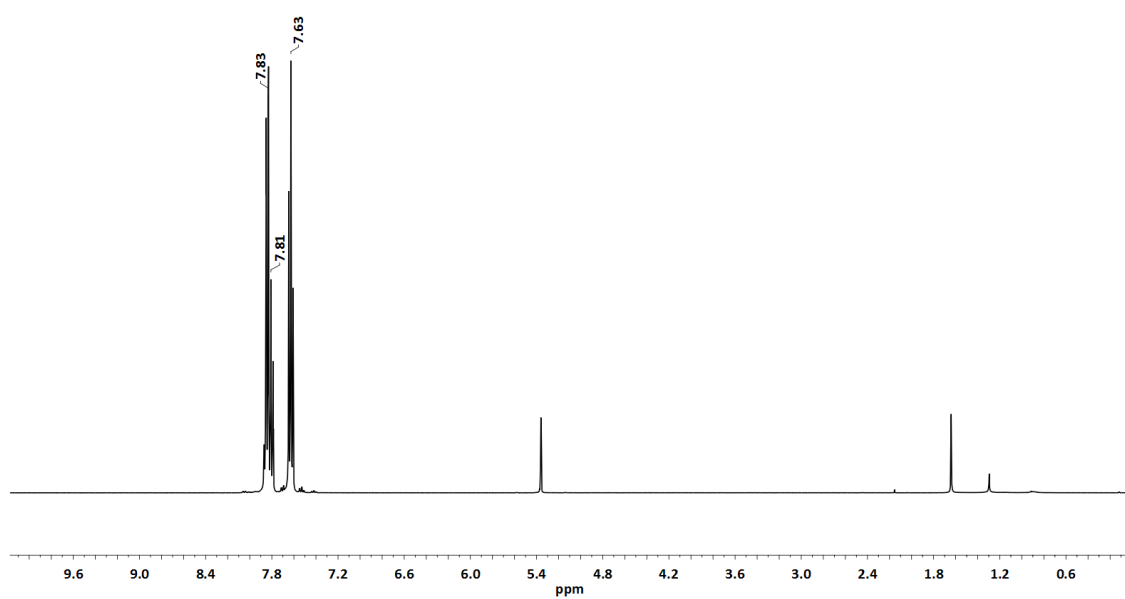


Figura A.1.2. Espectro de ¹H-RMN en CD₂Cl₂ del complejo **1a**.

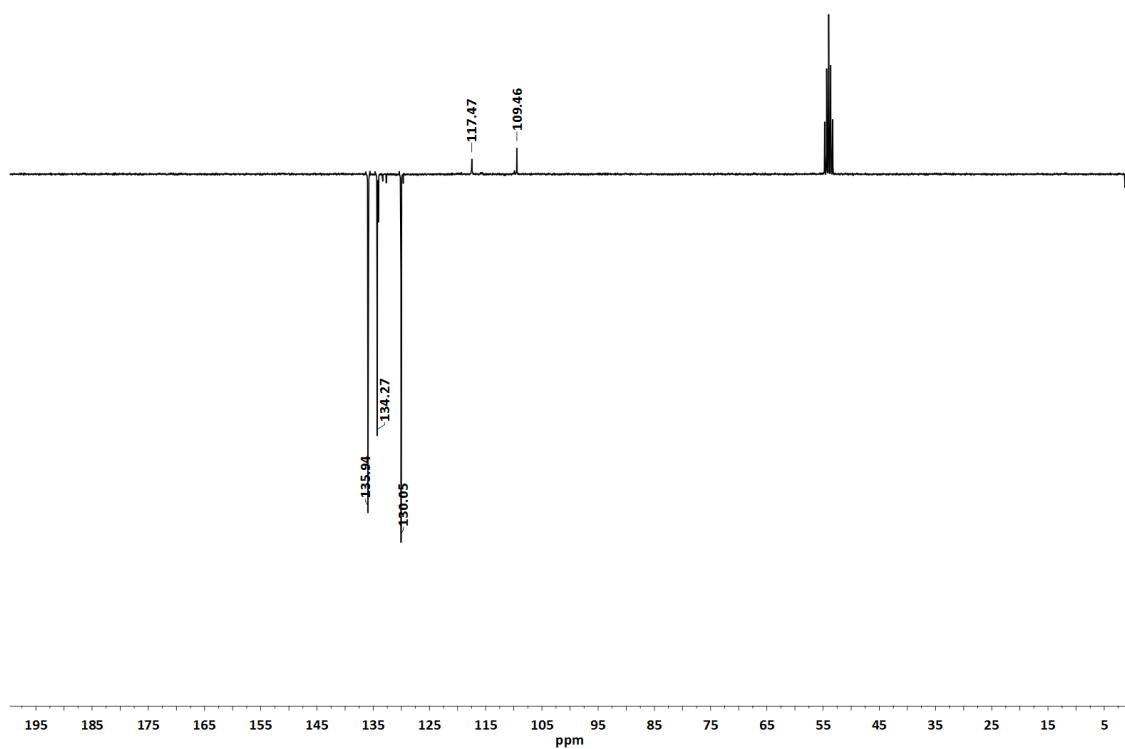


Figura A.1.3. Espectro de ¹³C-RMN (APT) en CD₂Cl₂ del complejo **1a**.

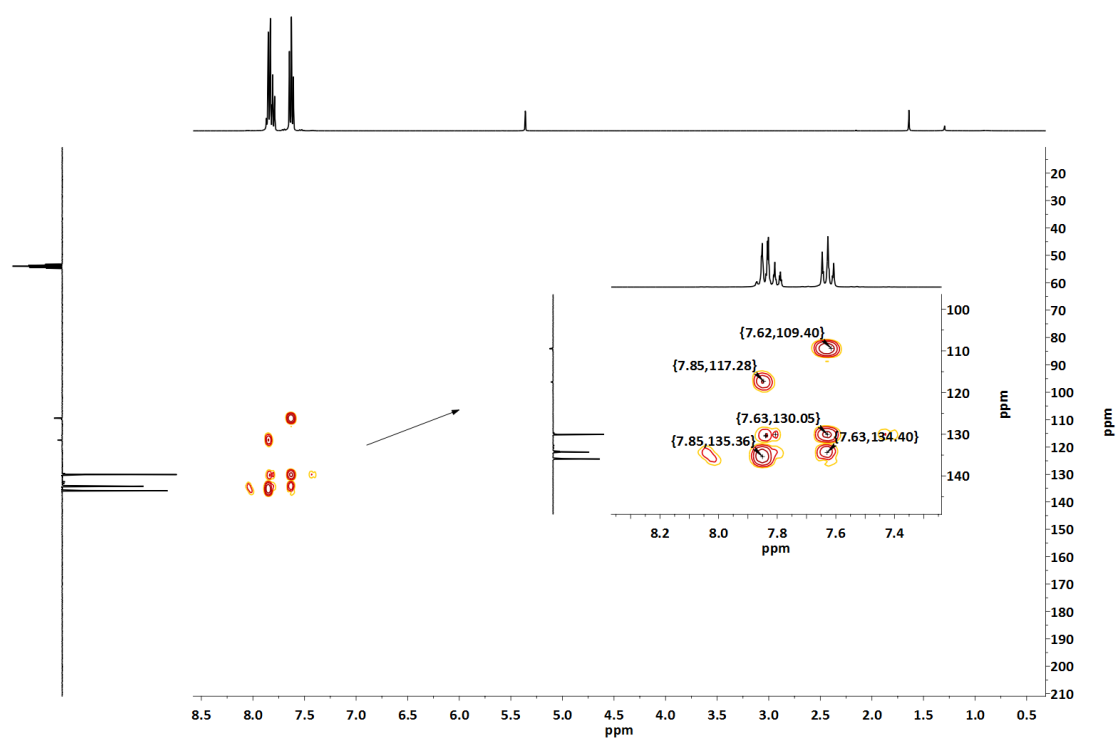


Figura A.1.4. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HMBC en CD_2Cl_2 del complejo **1a**.

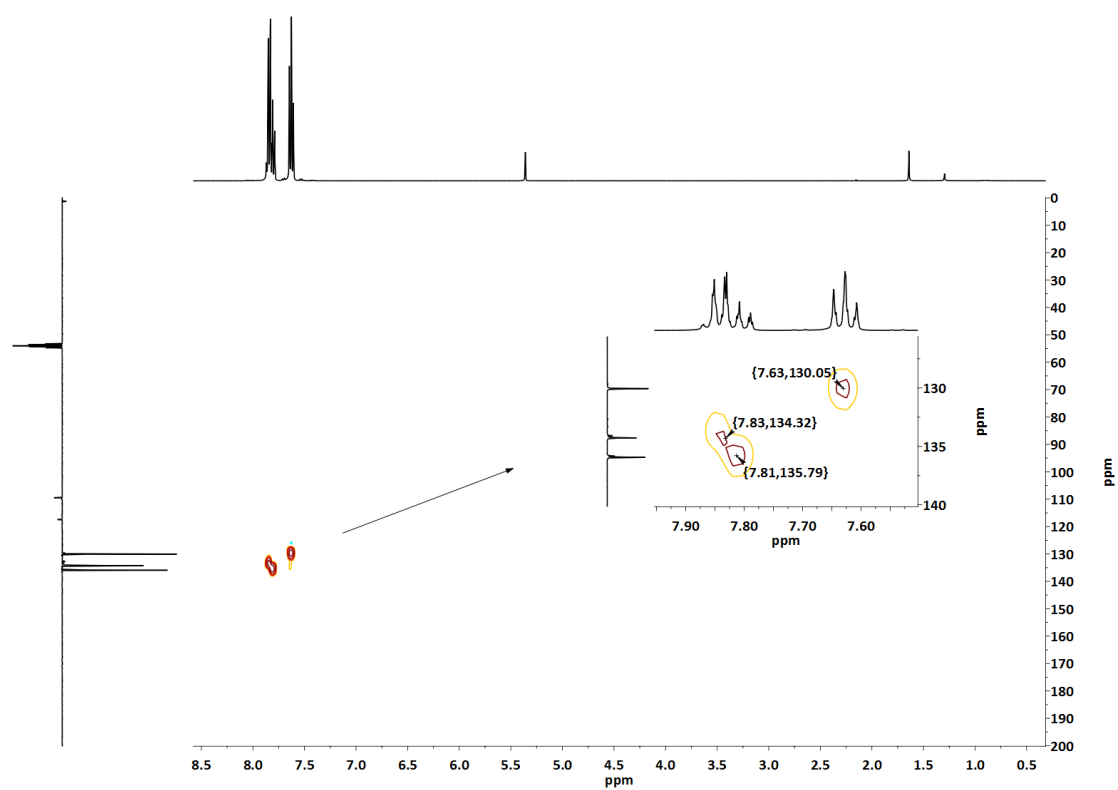


Figura A.1.5. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HSQC en CD_2Cl_2 del complejo **1a**.

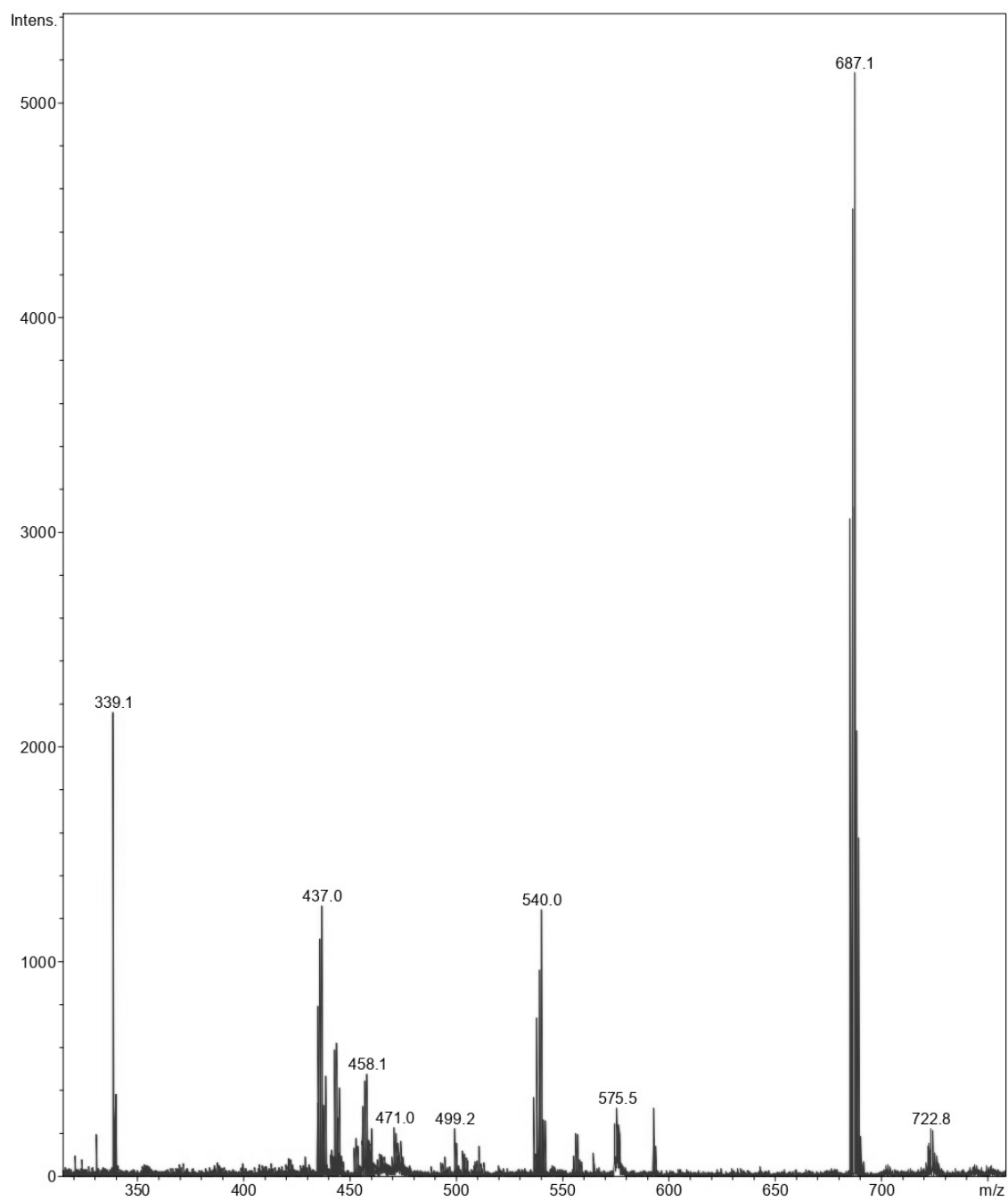


Figura A.1.6. Espectro de MS (MALDI +) del complejo **1a**.

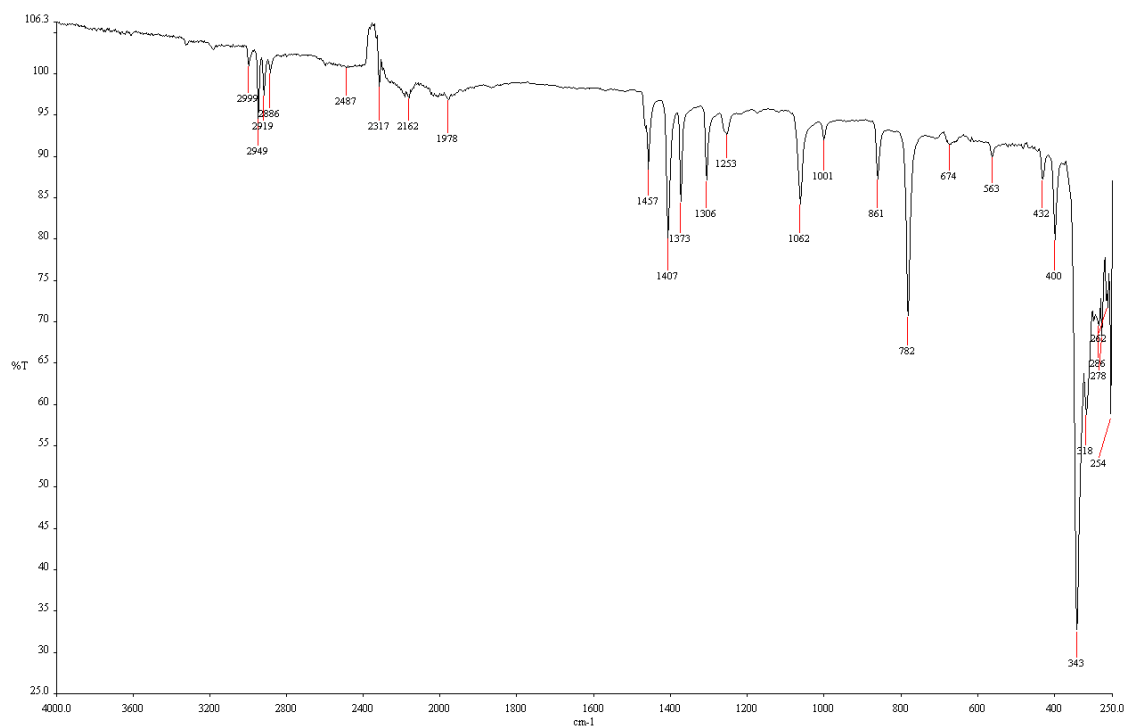


Figura A.1.7. Espectro de IR del complejo **1b**.

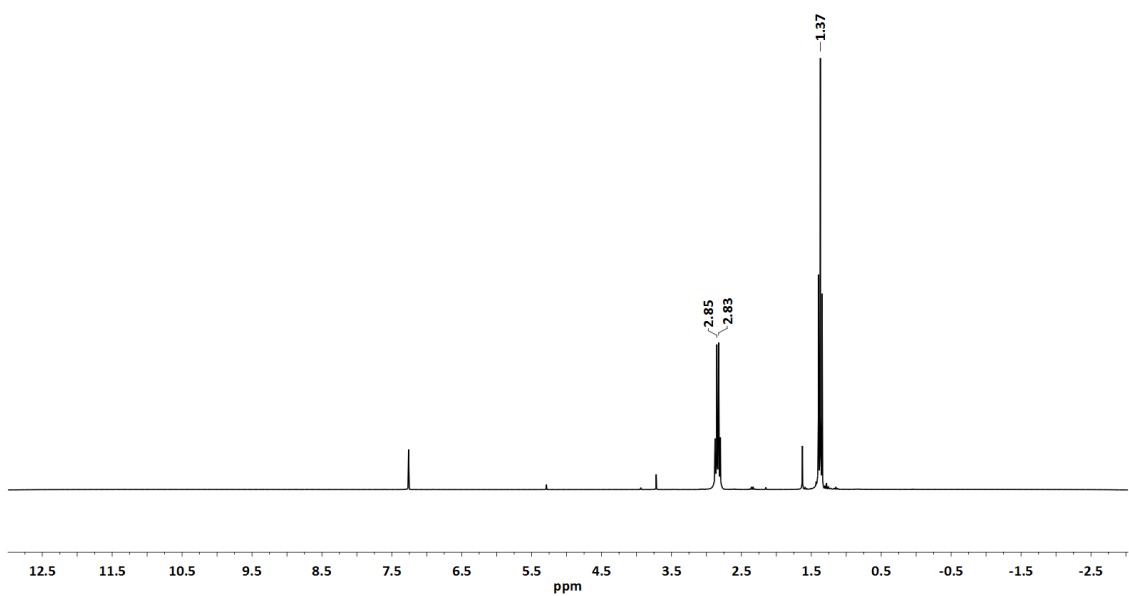


Figura A.1.8. Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ del complejo **1b**.

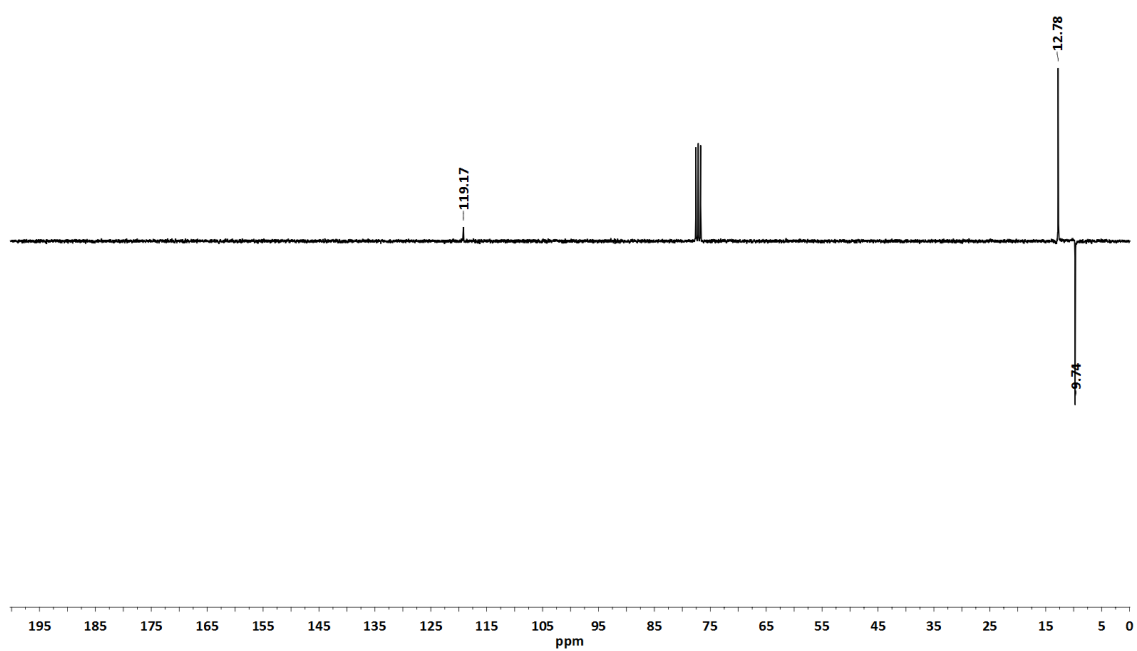


Figura A.1.9. Espectro de ¹³C-RMN (APT) en CDCl₃ del complejo **1a**.

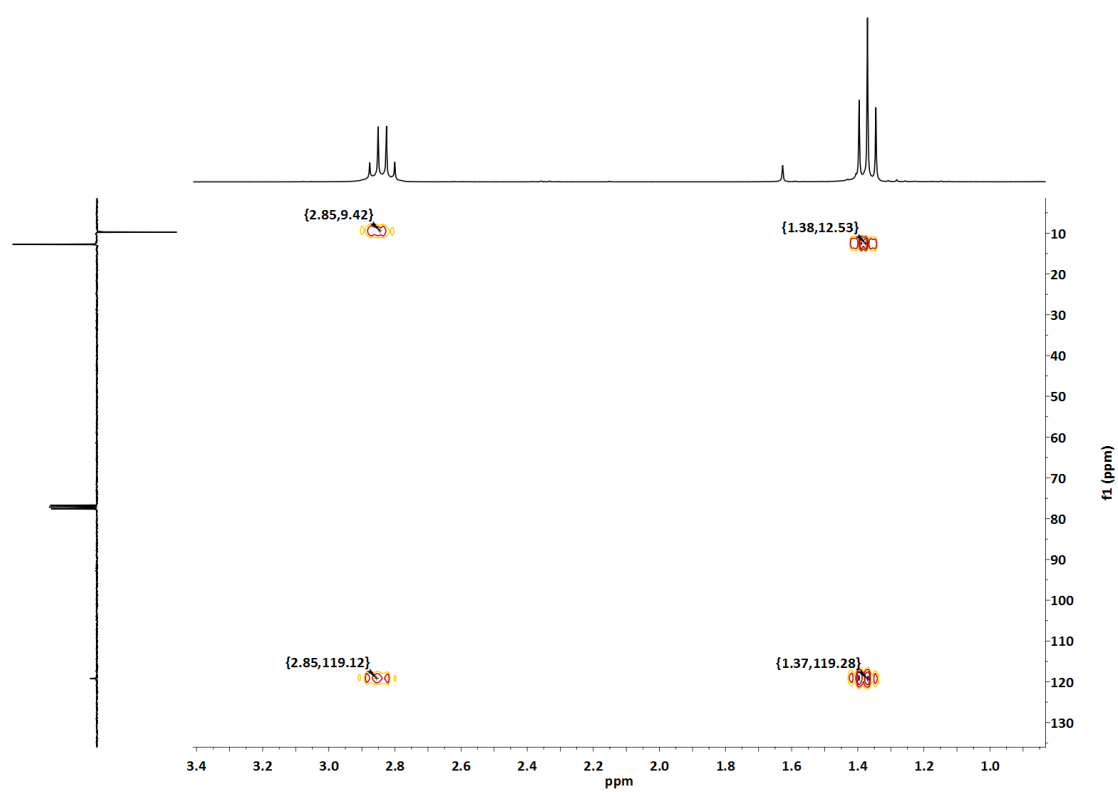
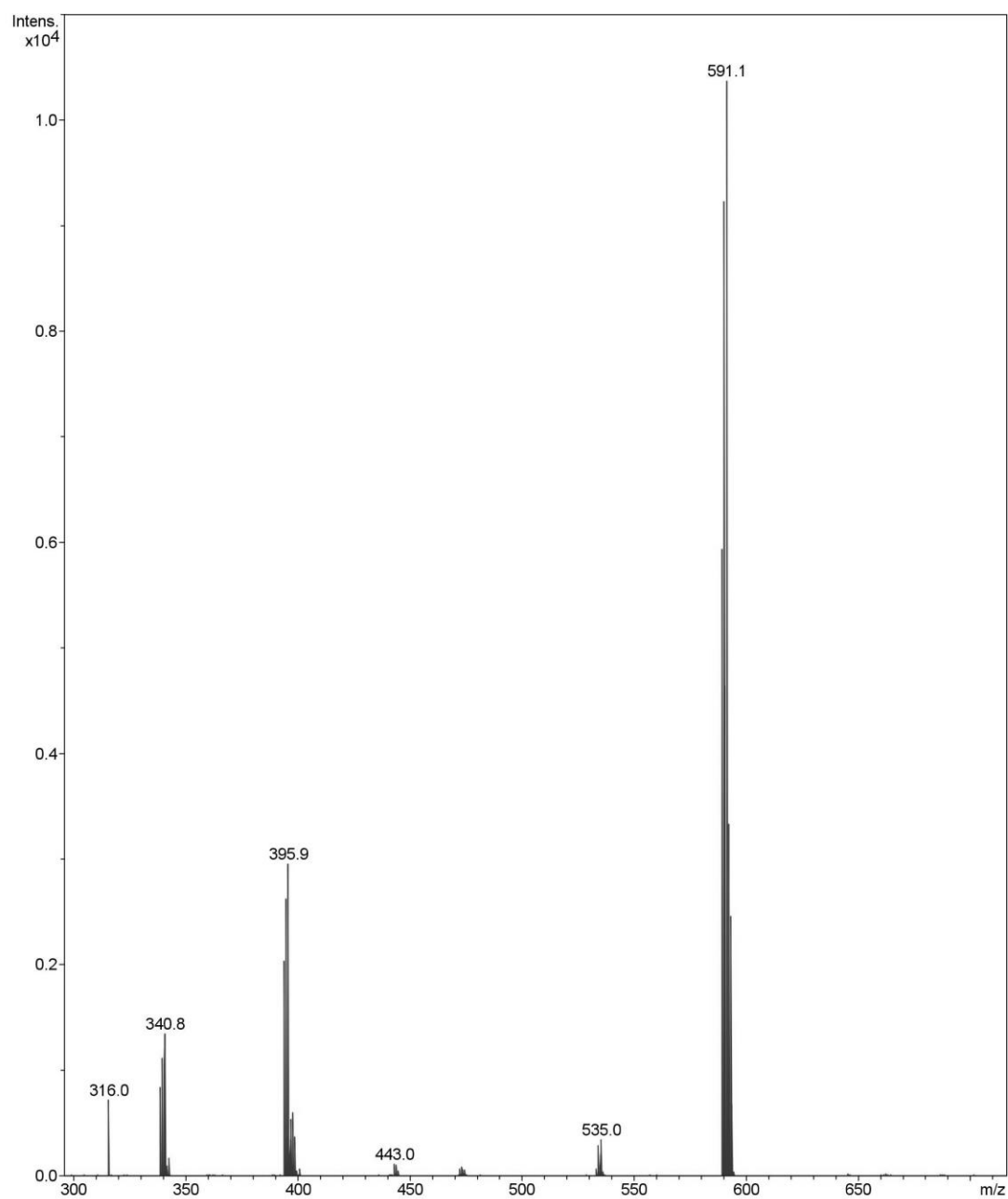


Figura A.1.10. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HMBC en CDCl_3 del complejo **1a**.Figura A.1.11. Espectro de MS (MALDI +) del complejo **1b**.

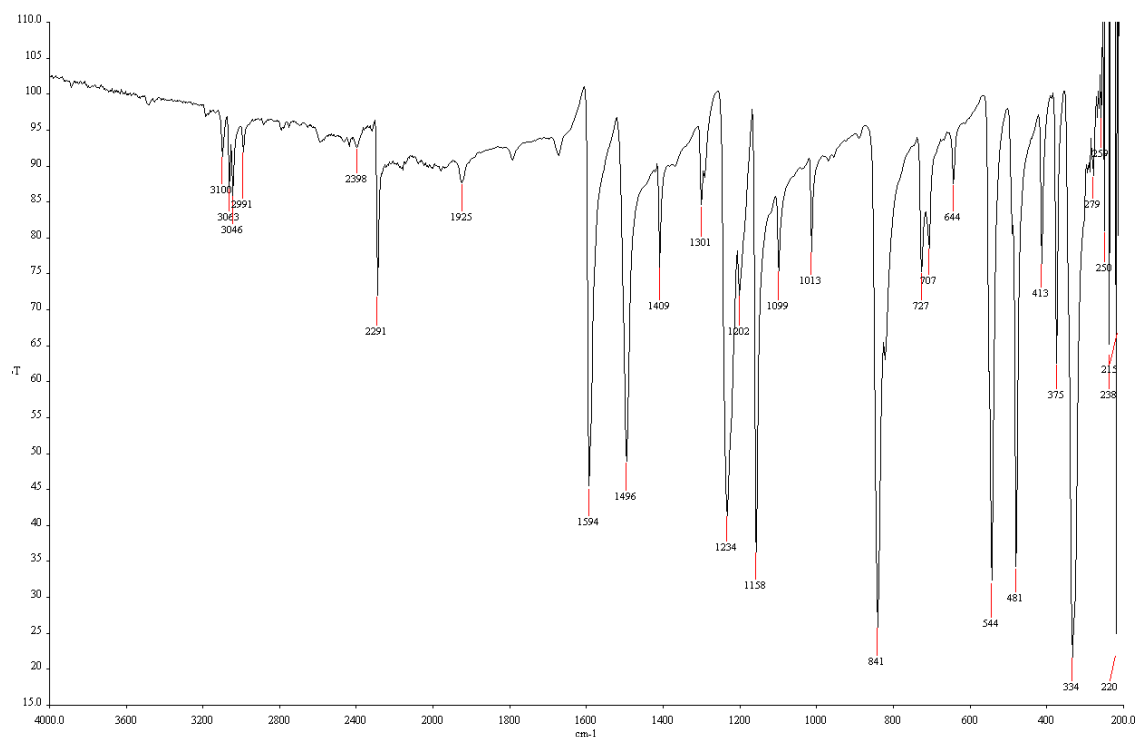


Figura A.1.12. Espectro de IR del complejo **1c**.

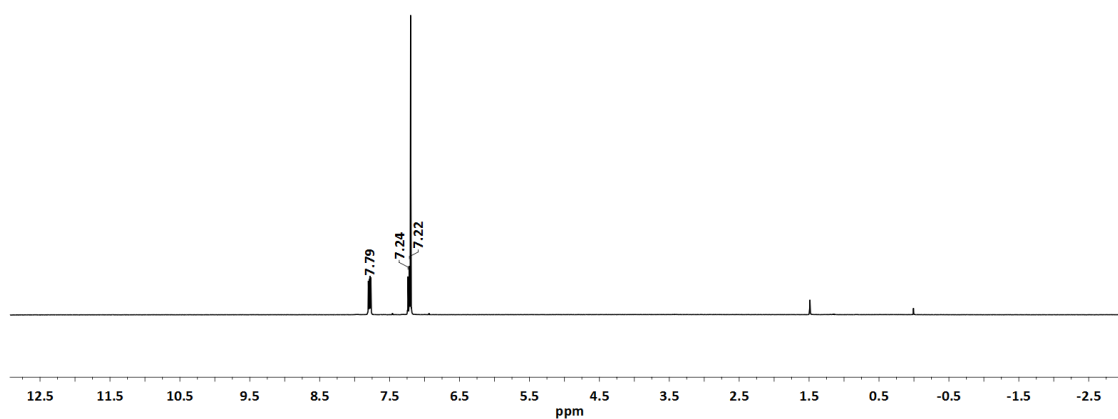


Figura A.1.13. Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 del complejo **1c**.

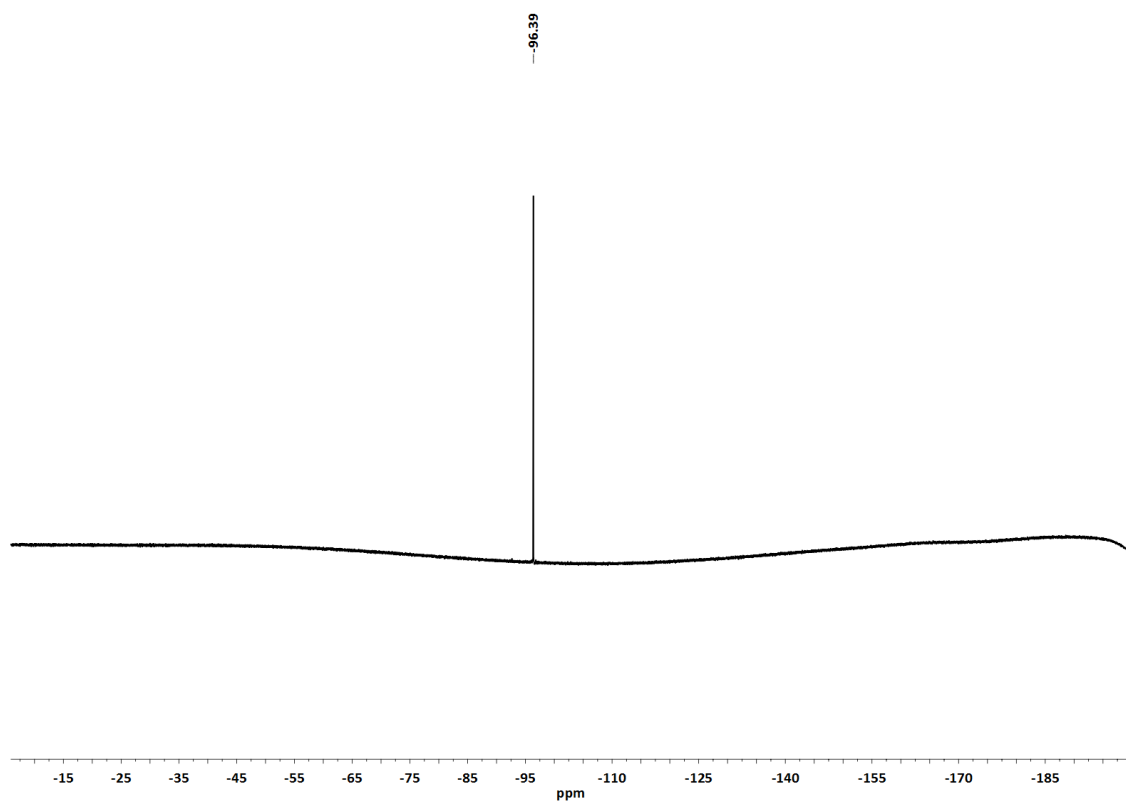


Figura A.1.14. Espectro de ^{19}F -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **1c**.

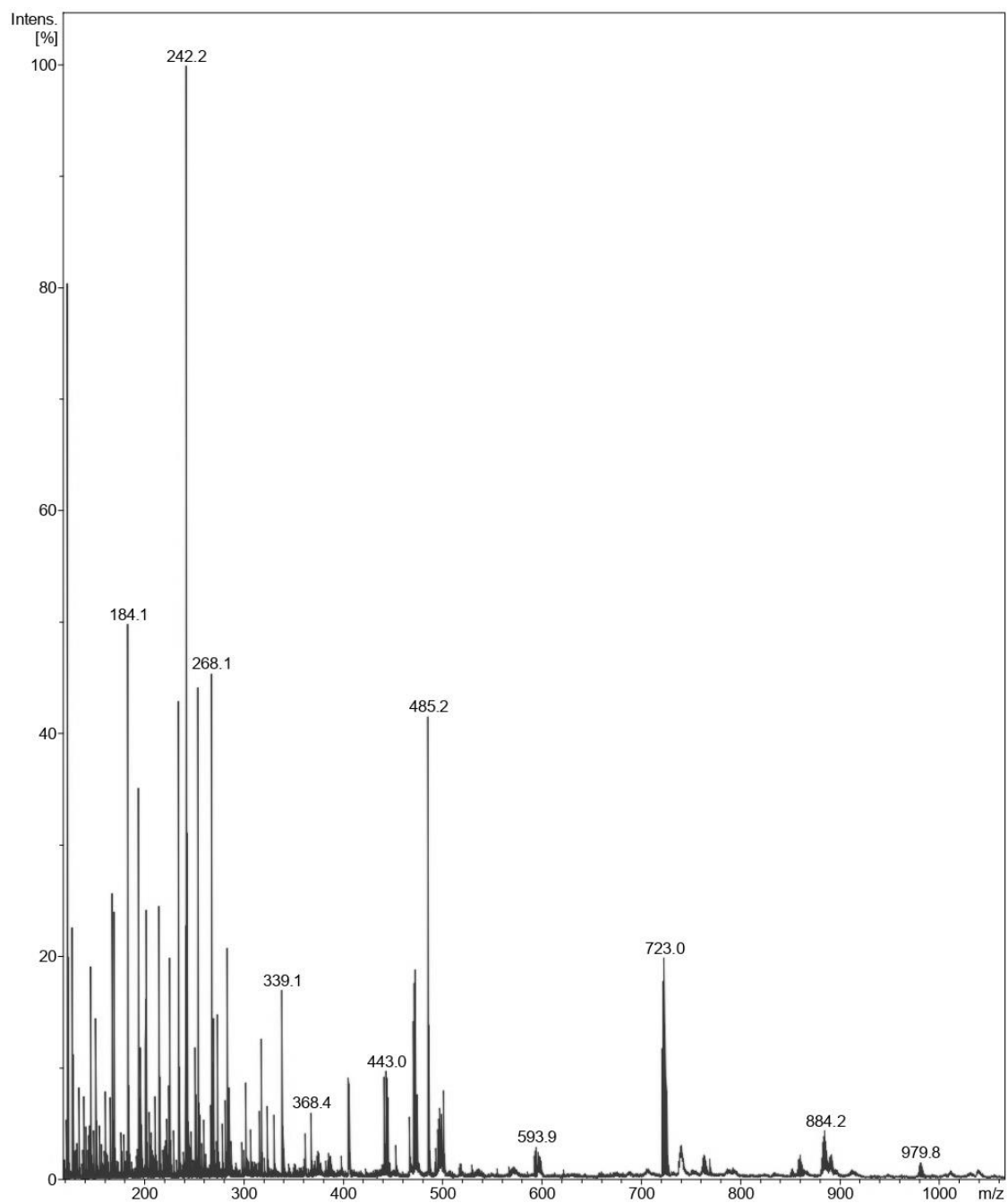


Figura A.1.15. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **1c**.

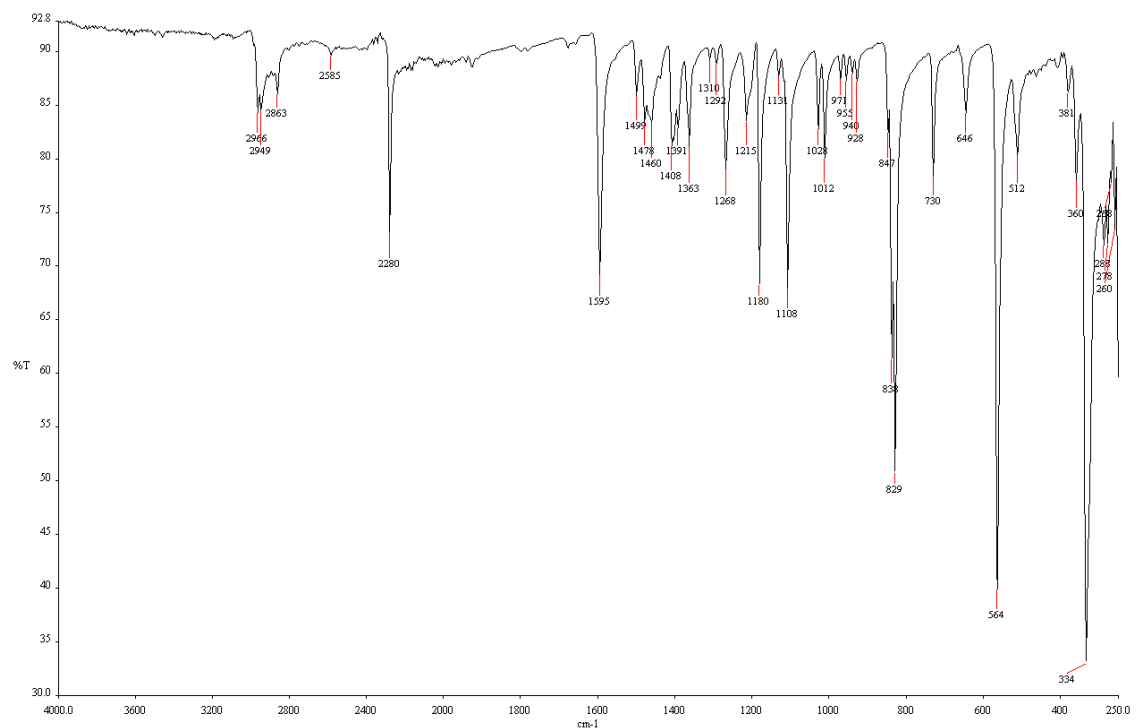


Figura A.1.16. Espectro de IR del complejo **1d**.

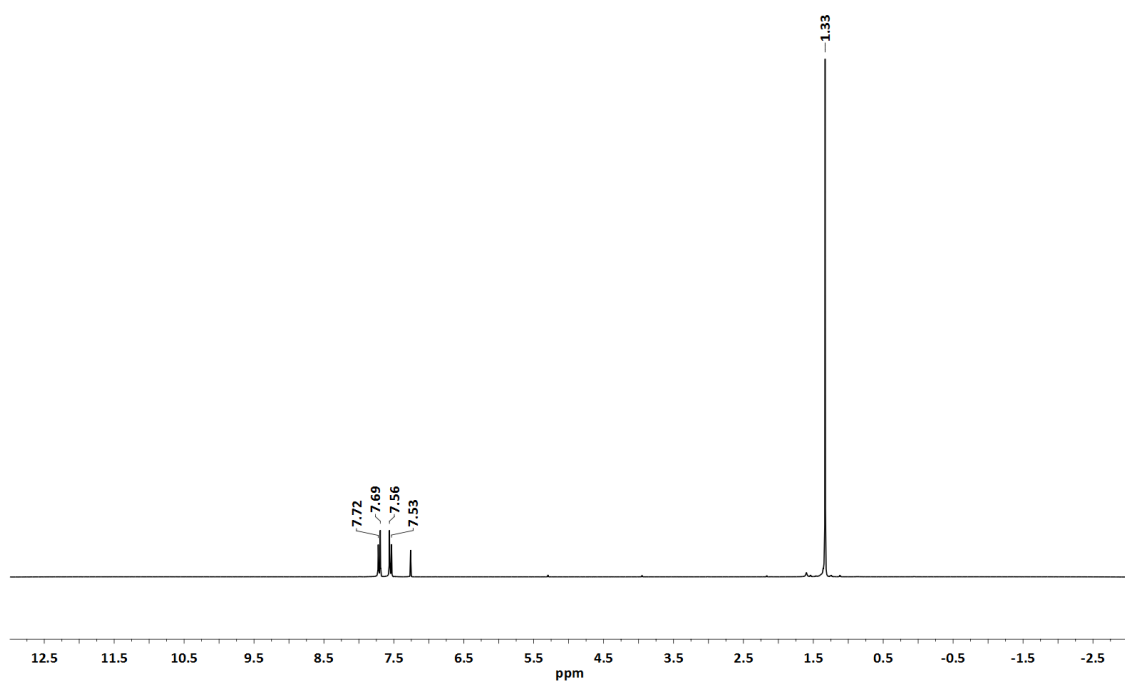


Figura A.1.17. Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 del complejo **1d**.

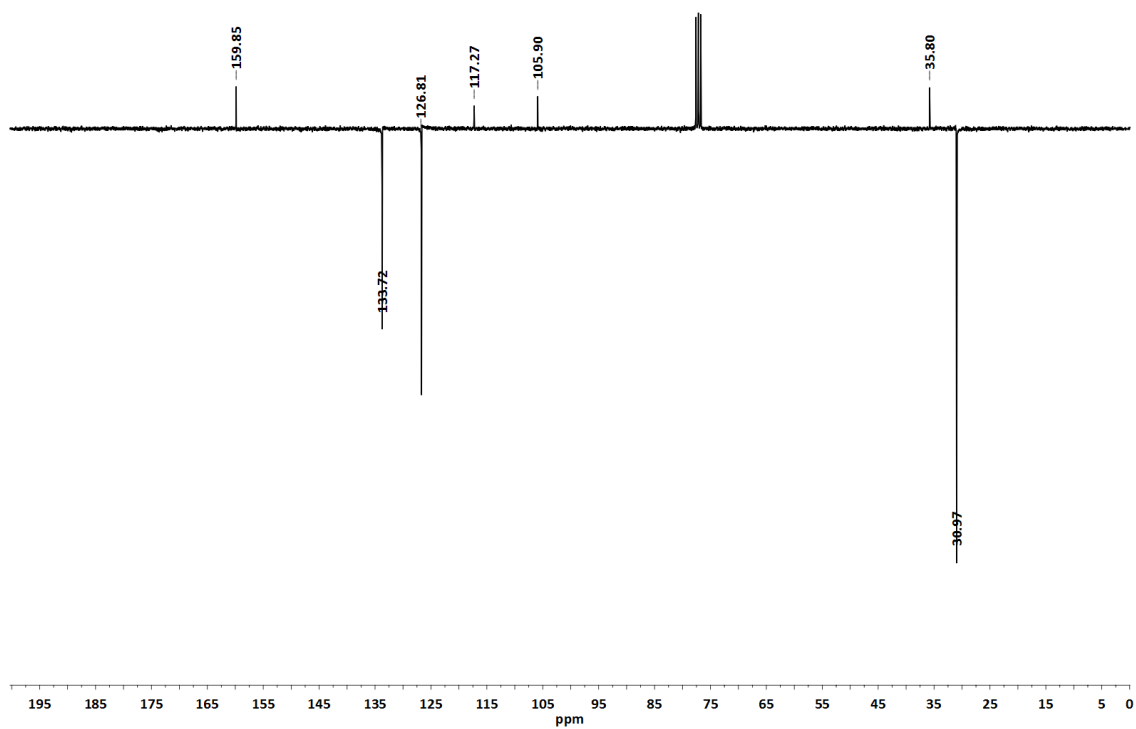


Figura A.1.18. Espectro de ^{13}C -RMN (APT) en CDCl_3 del complejo **1d**.

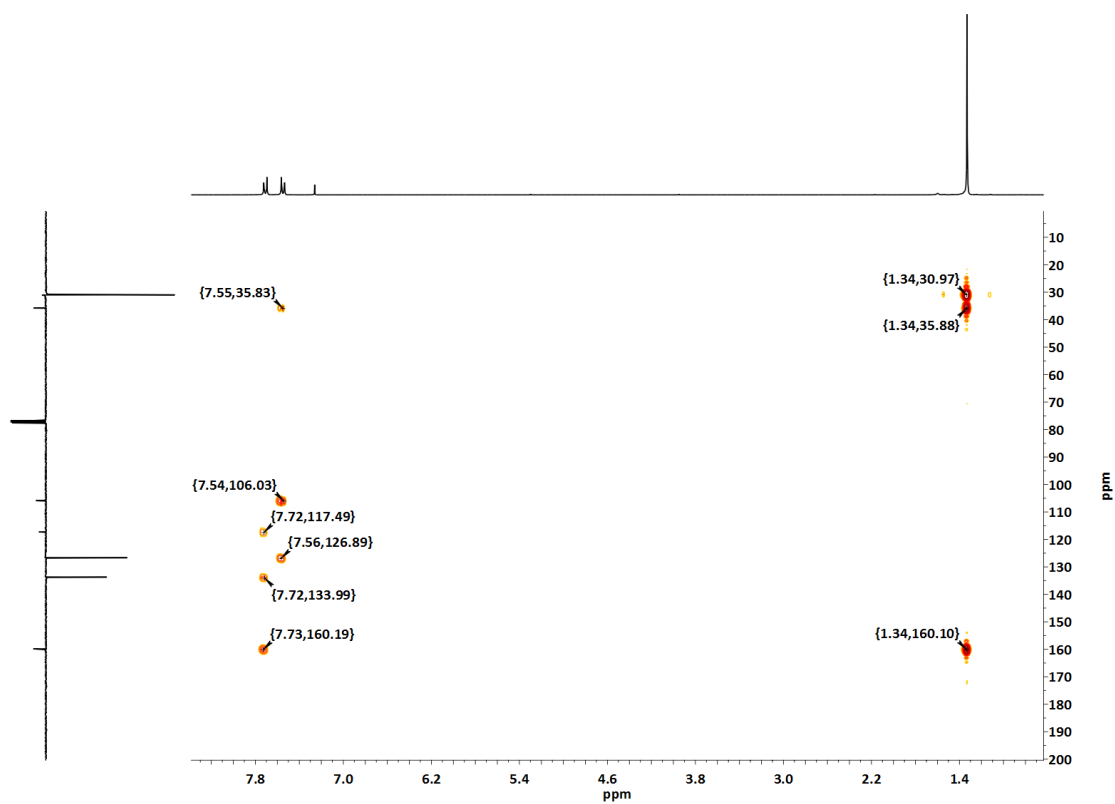


Figura A.1.19. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HMBC en CDCl_3 del complejo **1d**.

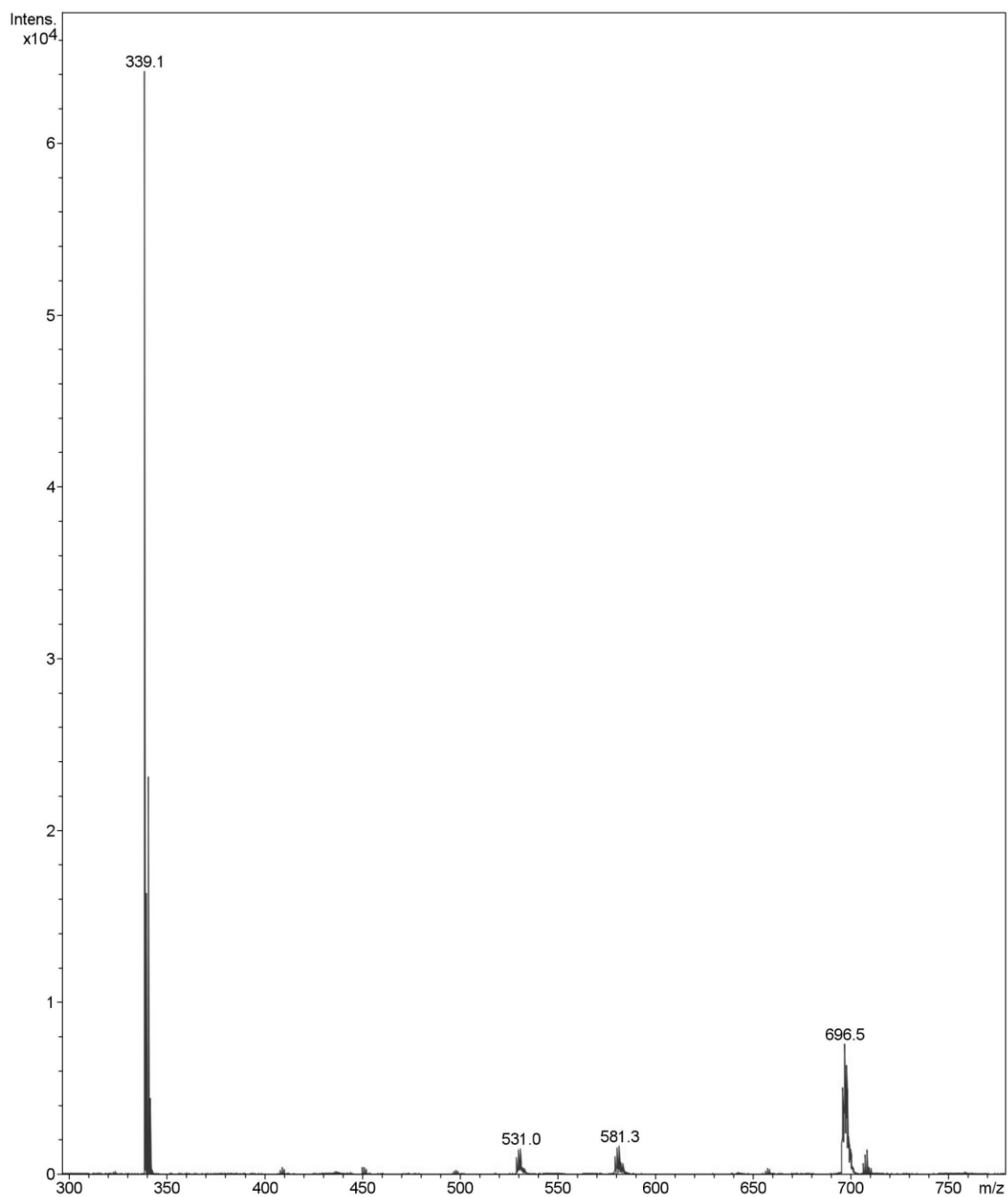


Figura A.1.20. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **1d**.

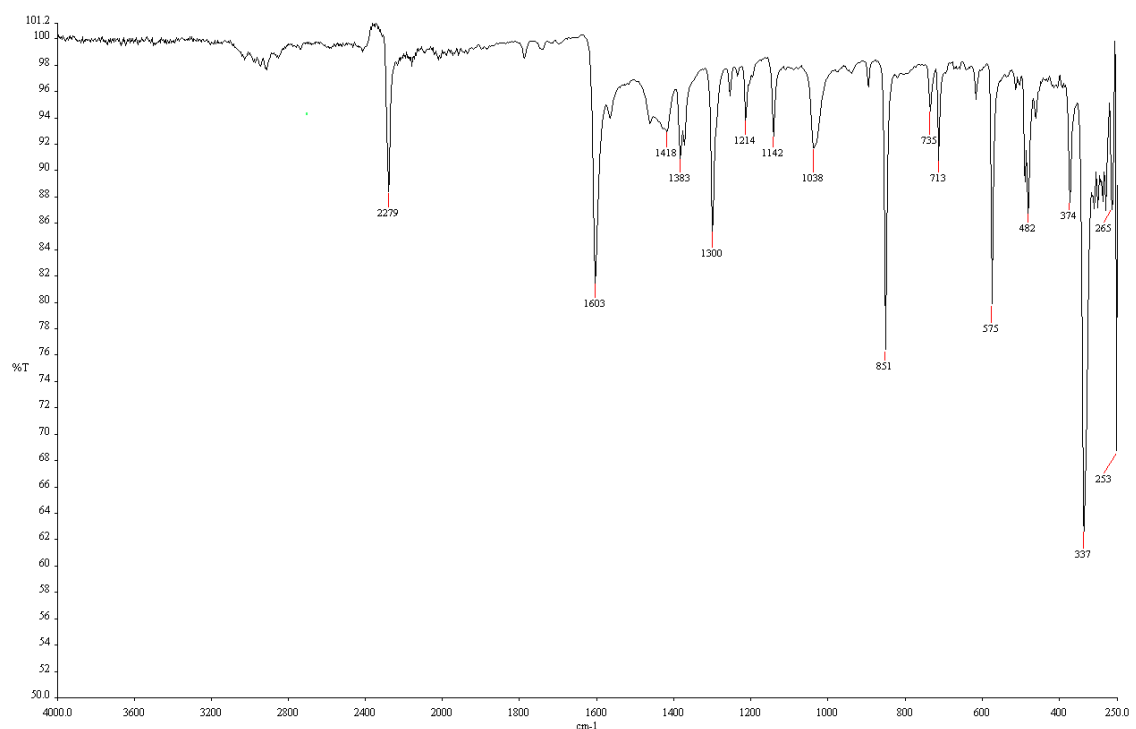


Figura A.1.21. Espectro de IR del complejo **1e**.

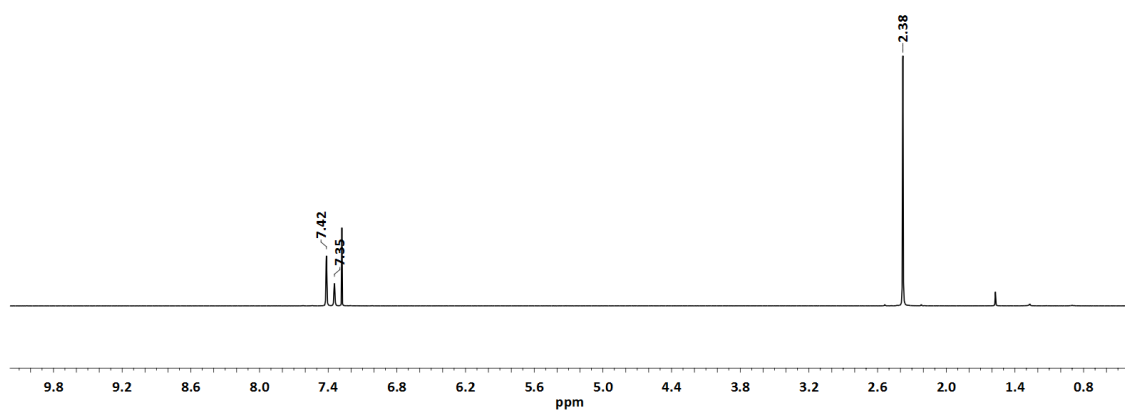


Figura A.1.22. Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ del complejo **1e**.

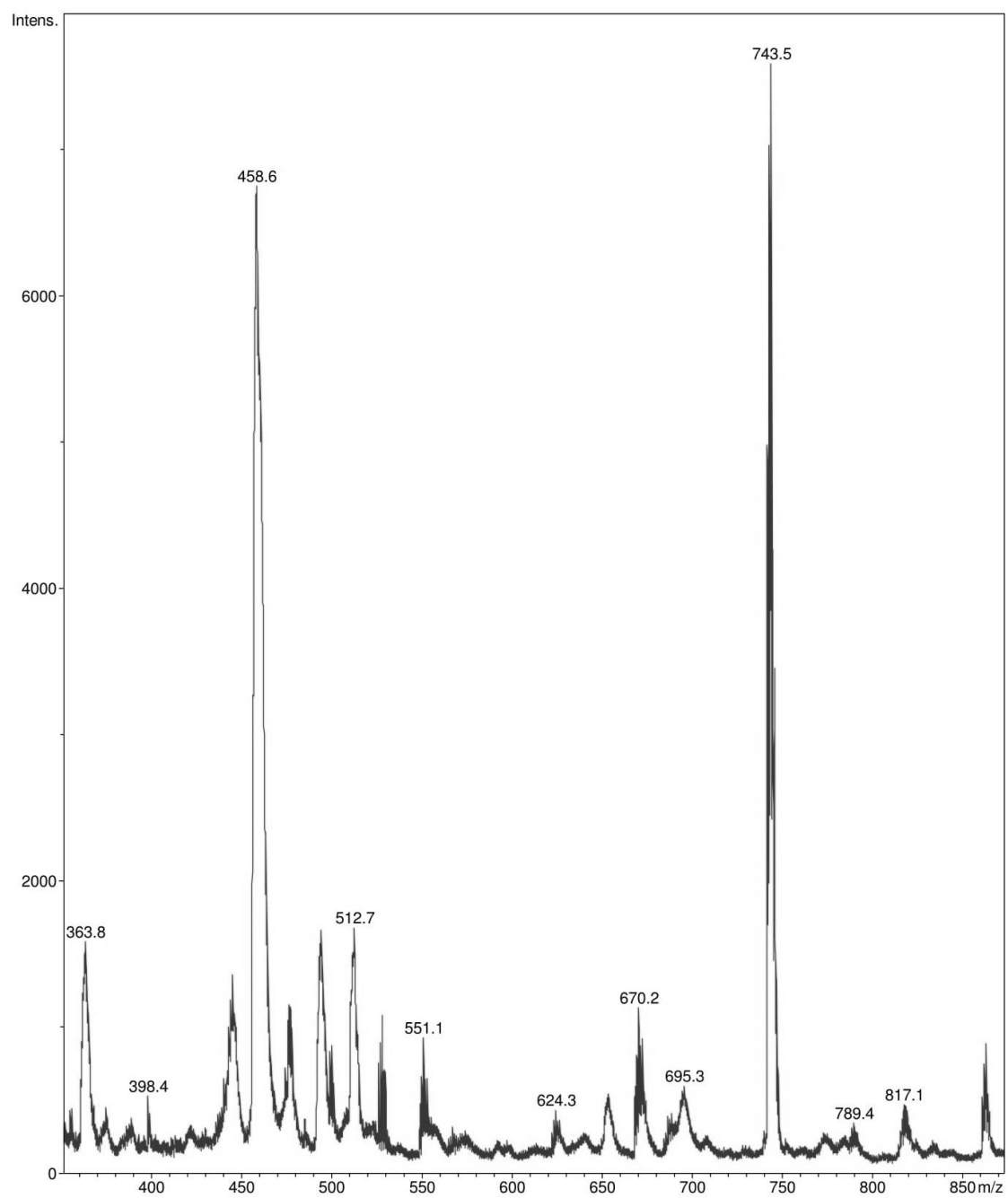


Figura A.1.23. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **1e**.

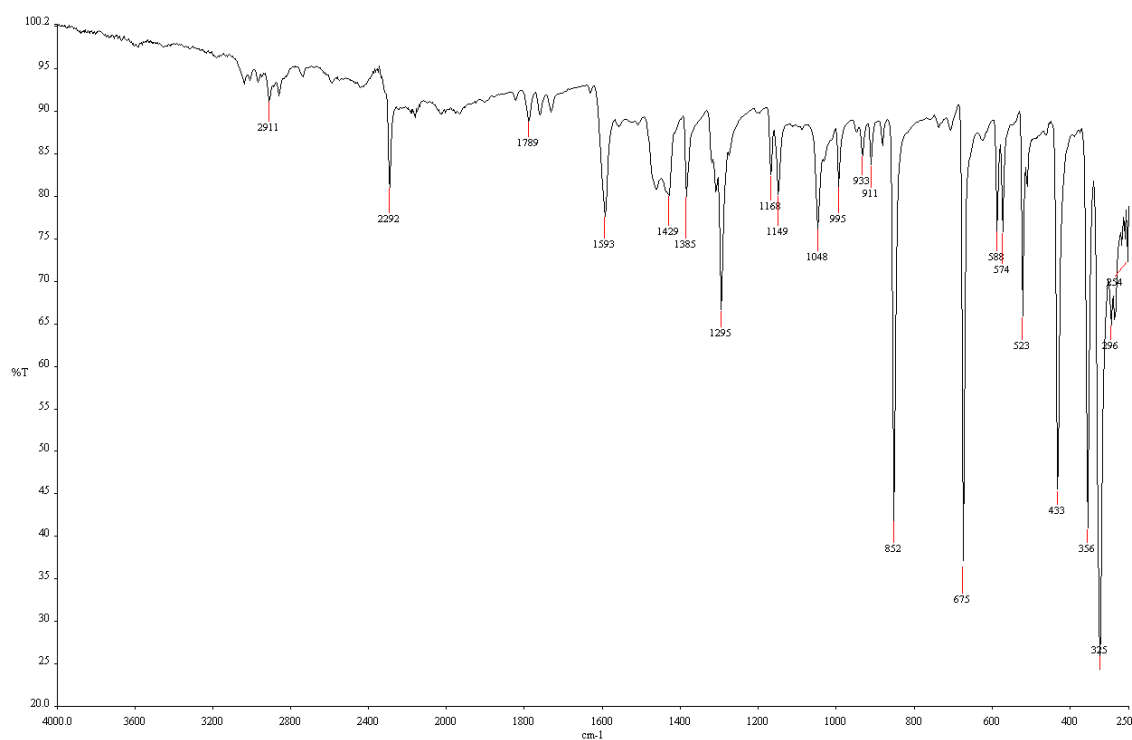


Figura A.1.24. Espectro de IR del complejo **1f**.

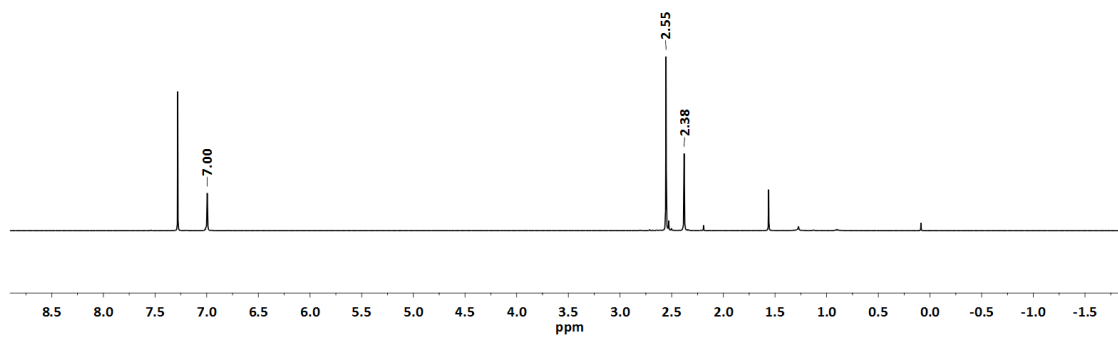


Figura A.1.25. Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 del complejo **1f**.

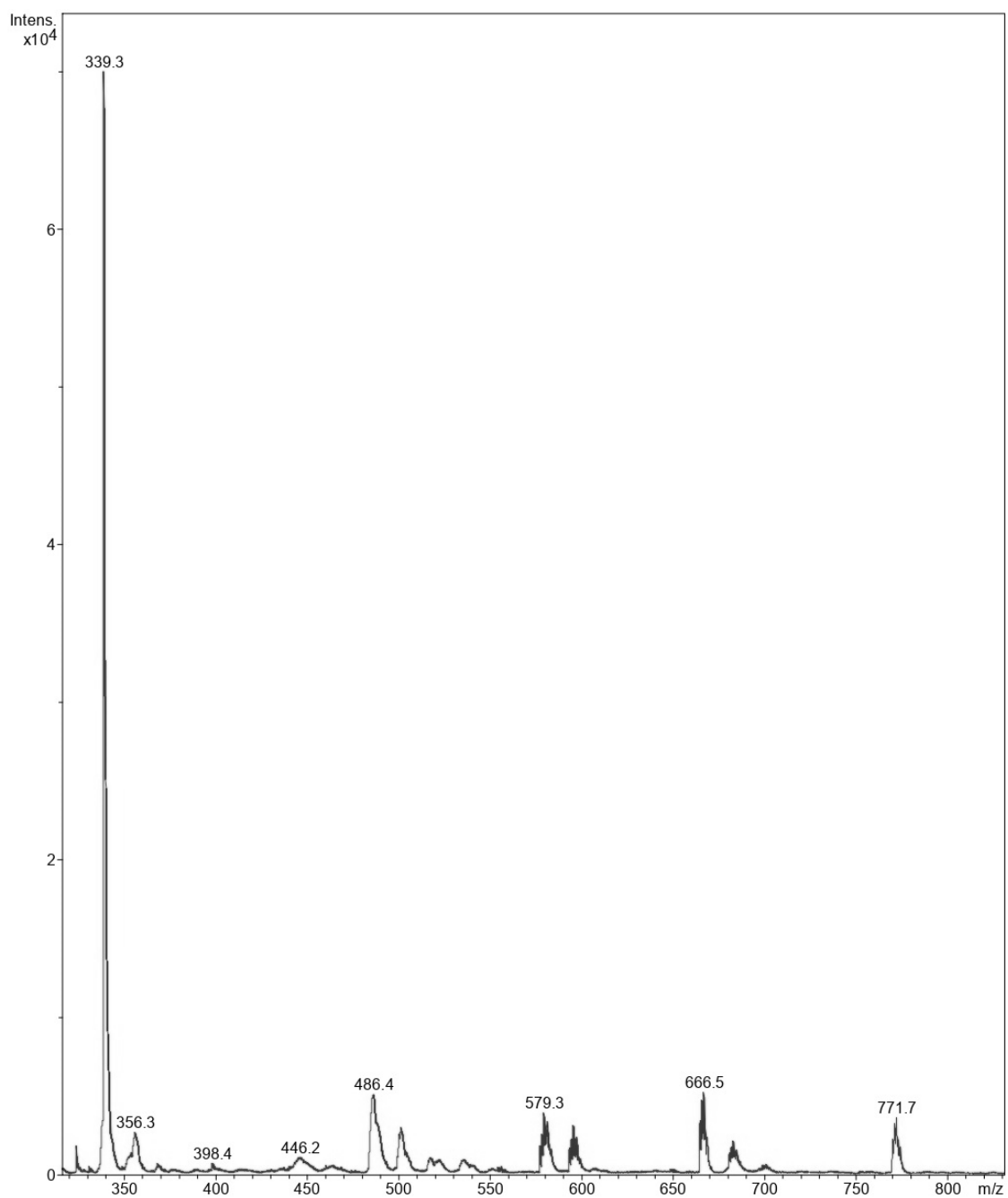


Figura A.1.26. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **1f**.

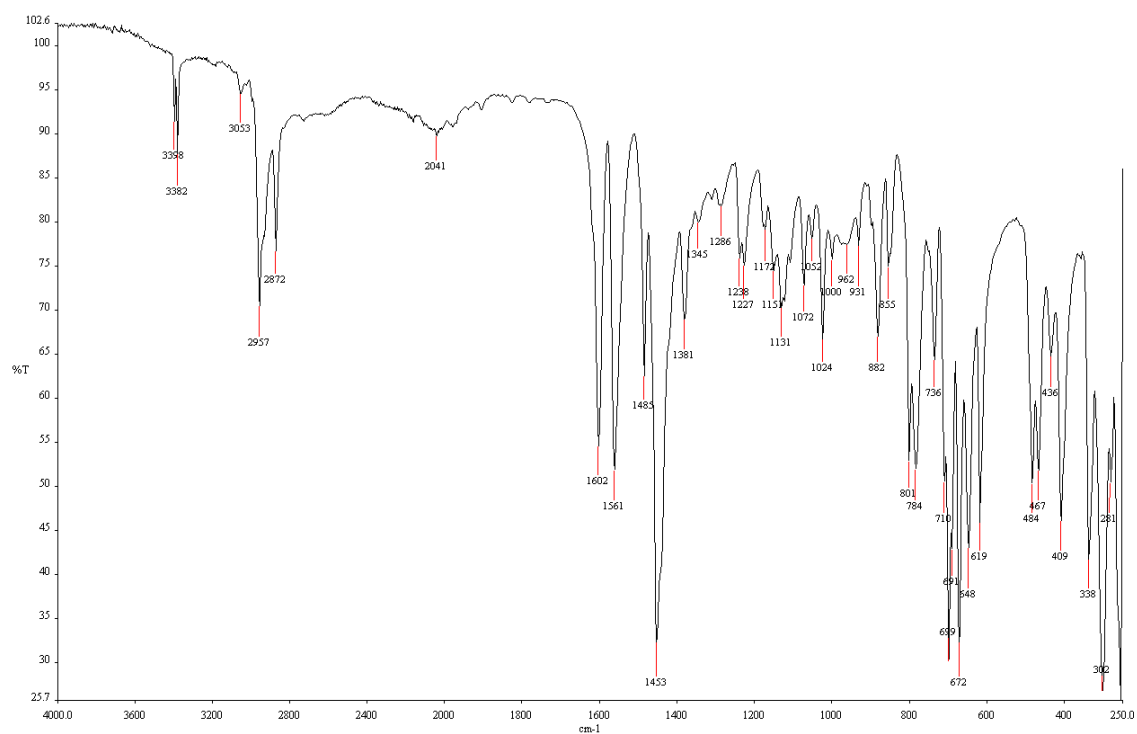


Figura A.1.27. Espectro de IR del complejo **2a**.

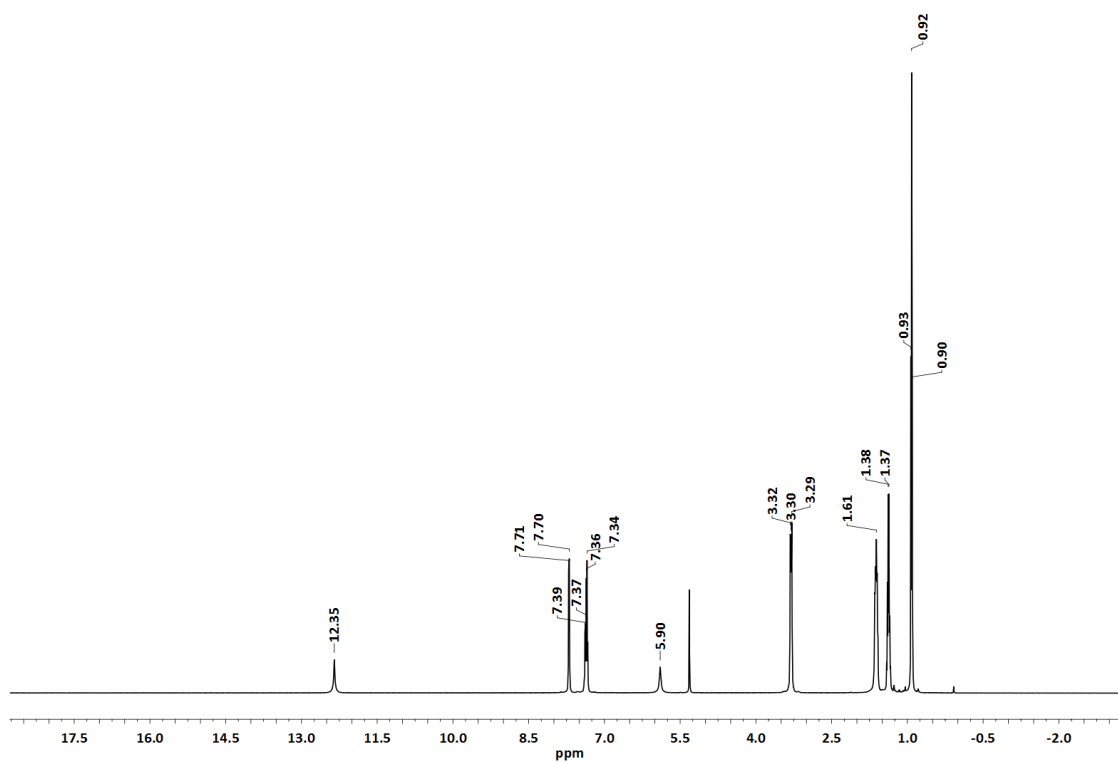


Figura A.1.28. Espectro de ^1H -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **2a**.

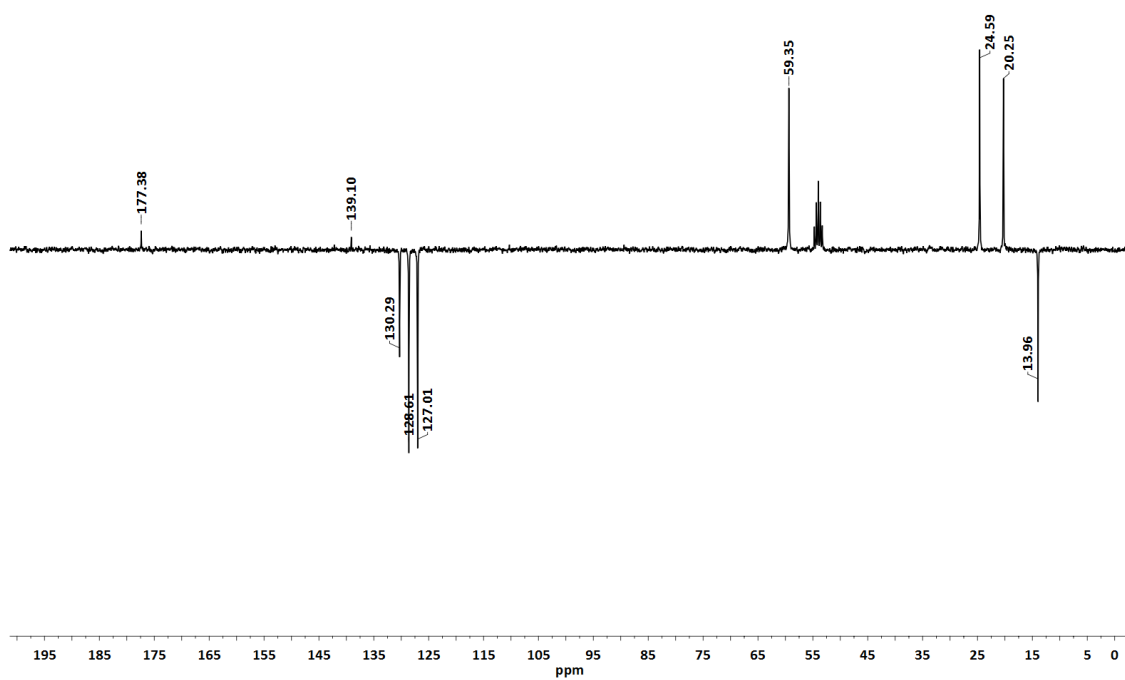


Figura A.1.29. Espectro de ^{13}C -RMN (APT) en CD_2Cl_2 del complejo **2a**.

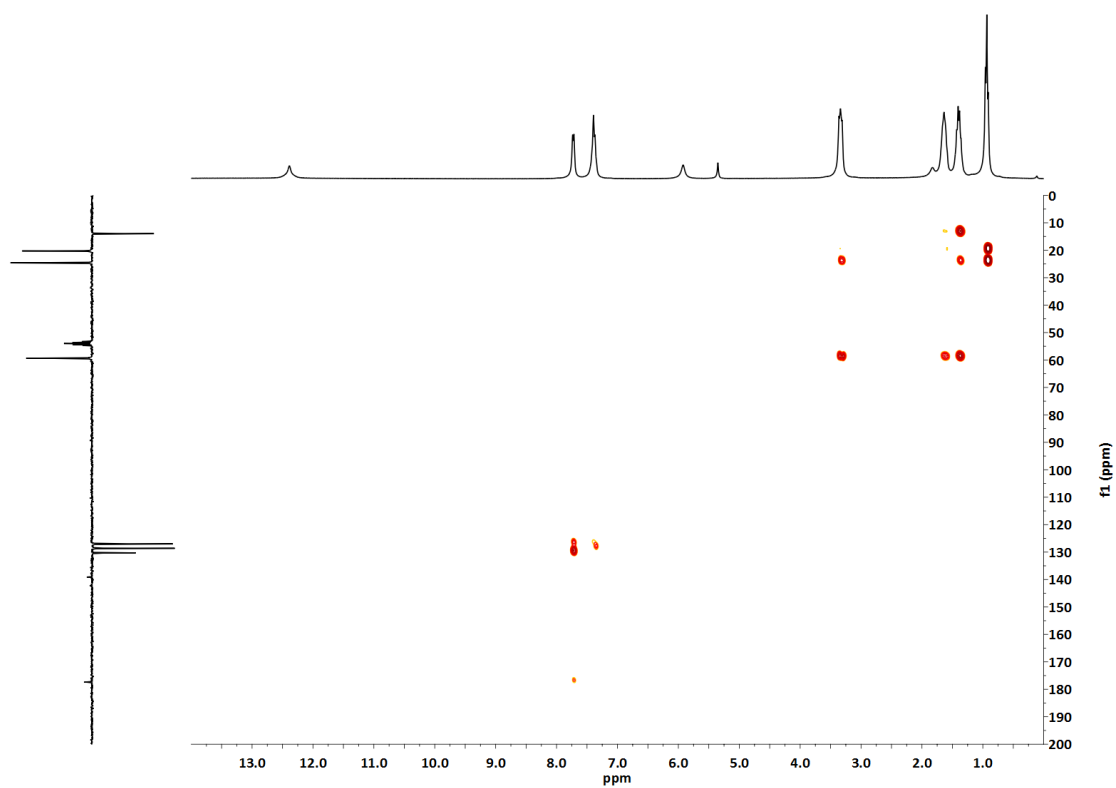


Figura A.1.30. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HMBC en CD_2Cl_2 del complejo **2a**.

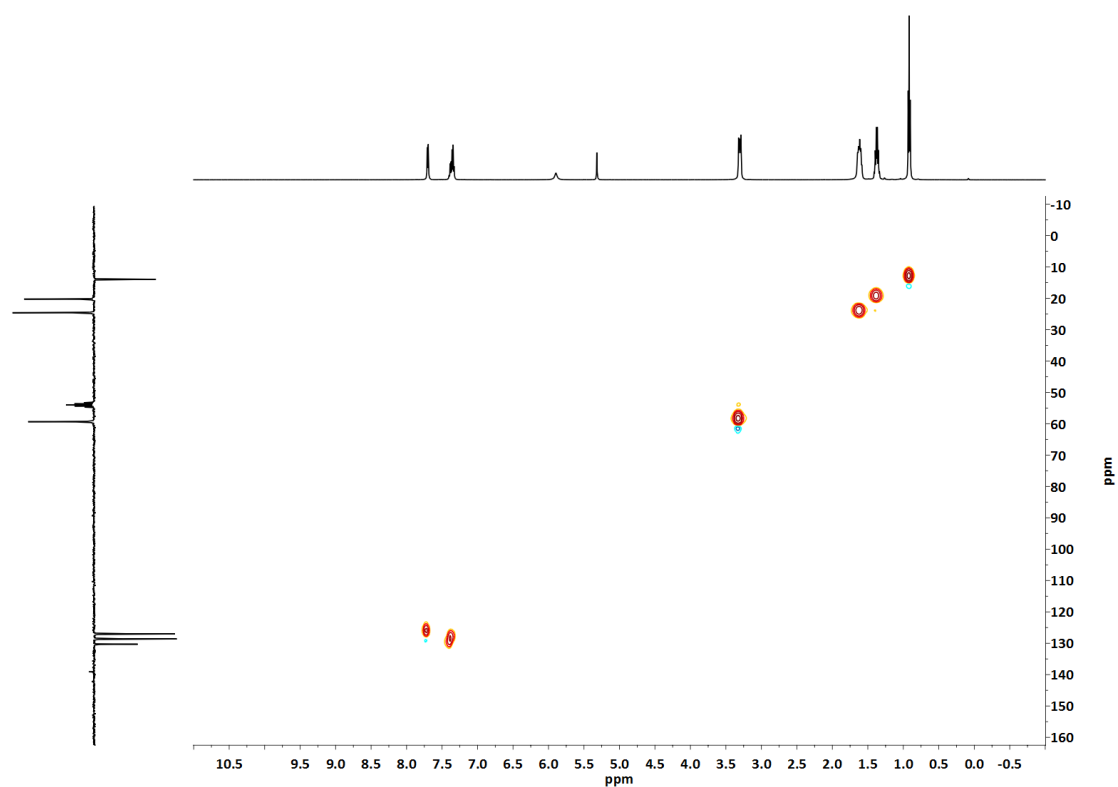


Figura A.1.31. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HSQC en CD_2Cl_2 del complejo **2a**.

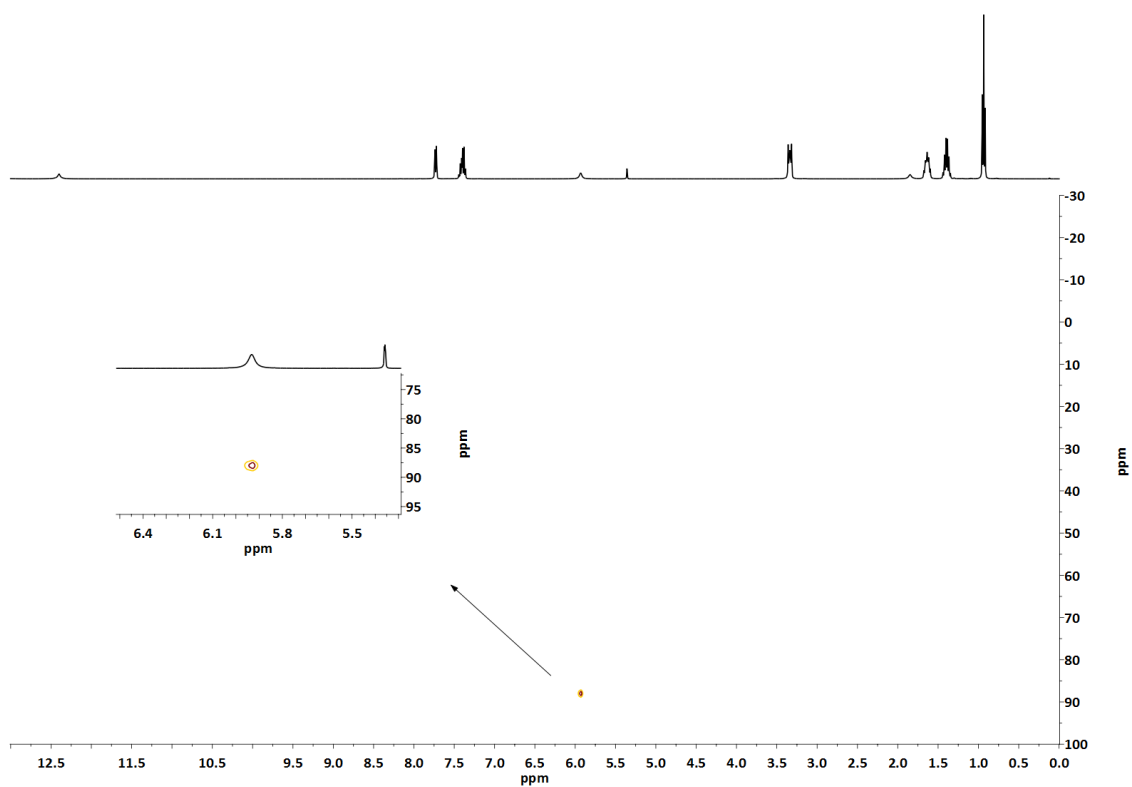


Figura A.1.32. Espectro bidimensional ^1H , ^{15}N -HMQC en CD_2Cl_2 del complejo **2a**.

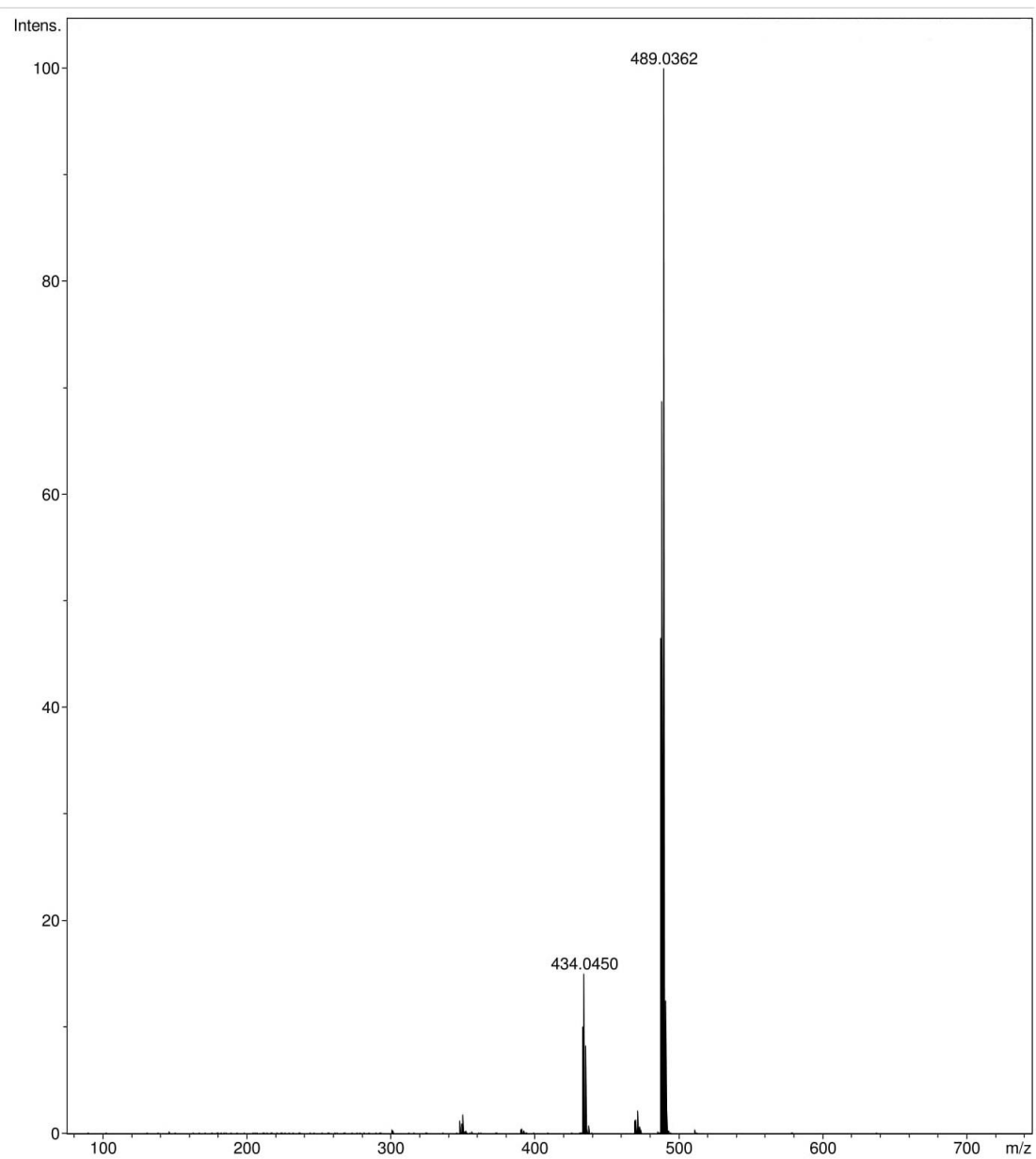


Figura A.1.33. Espectro de MS (HRMS -) en CD_2Cl_2 del complejo **2a**.

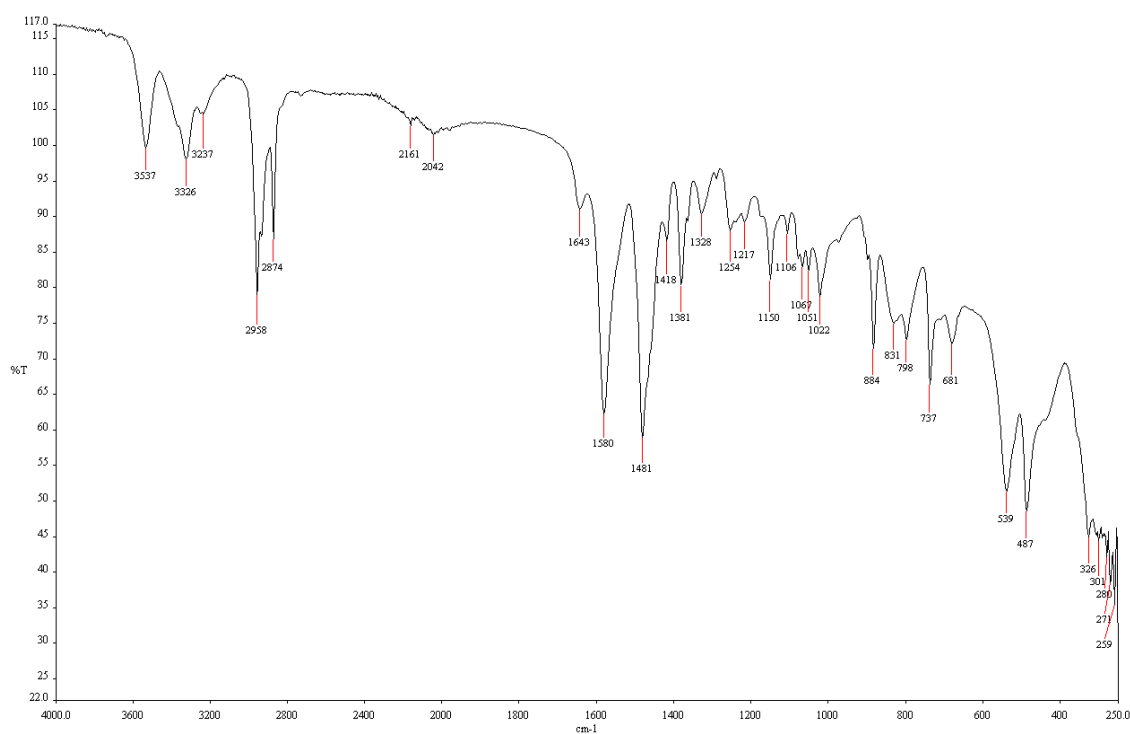


Figura A.1.34. Espectro de IR del complejo **2b**.

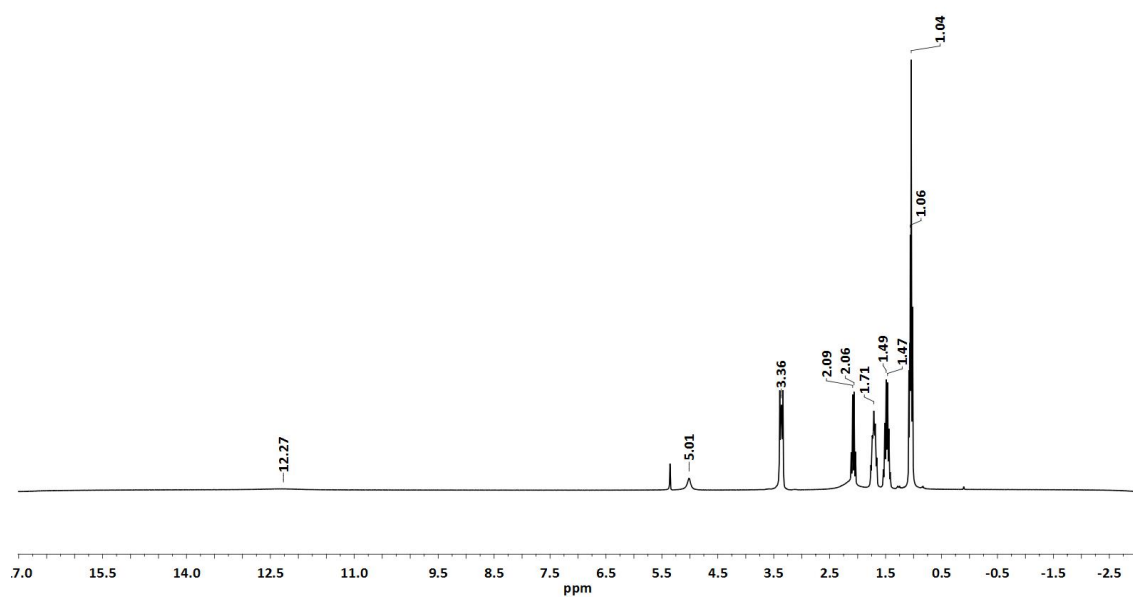


Figura A.1.35. Espectro de ^1H -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **2b**.

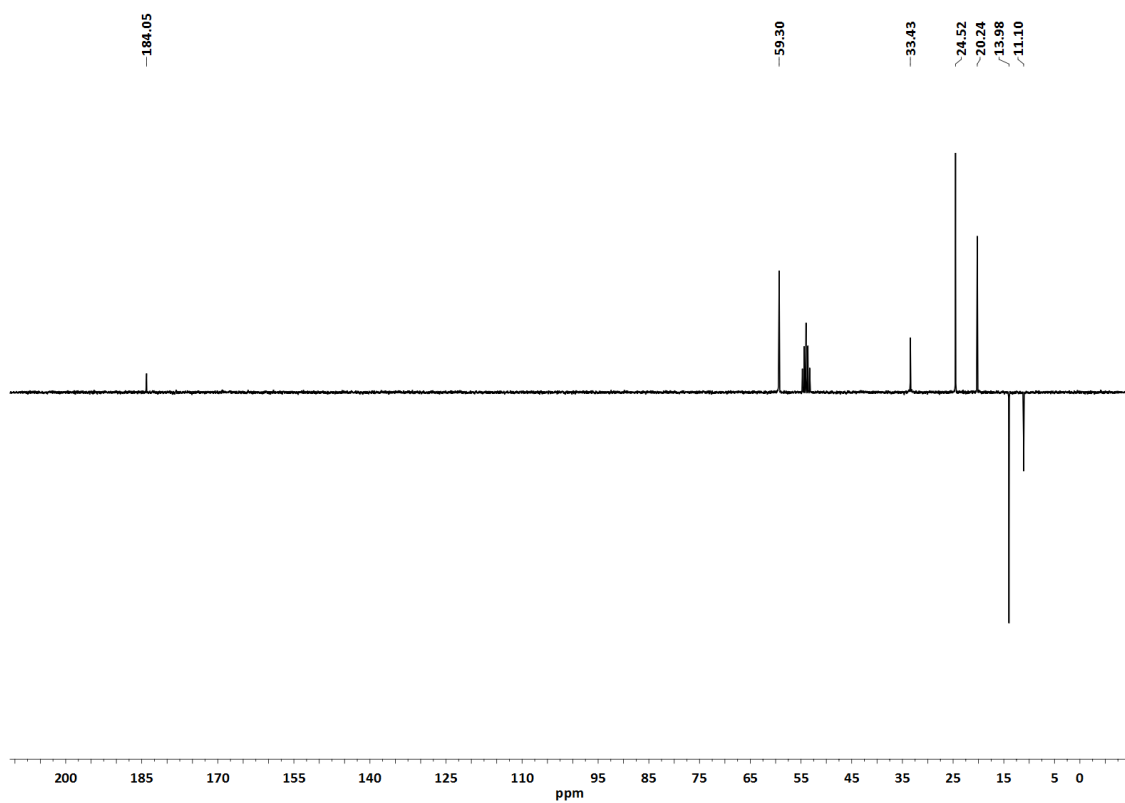


Figura A.1.36. Espectro de ^{13}C -RMN (APT) en CD_2Cl_2 del complejo **2b**.

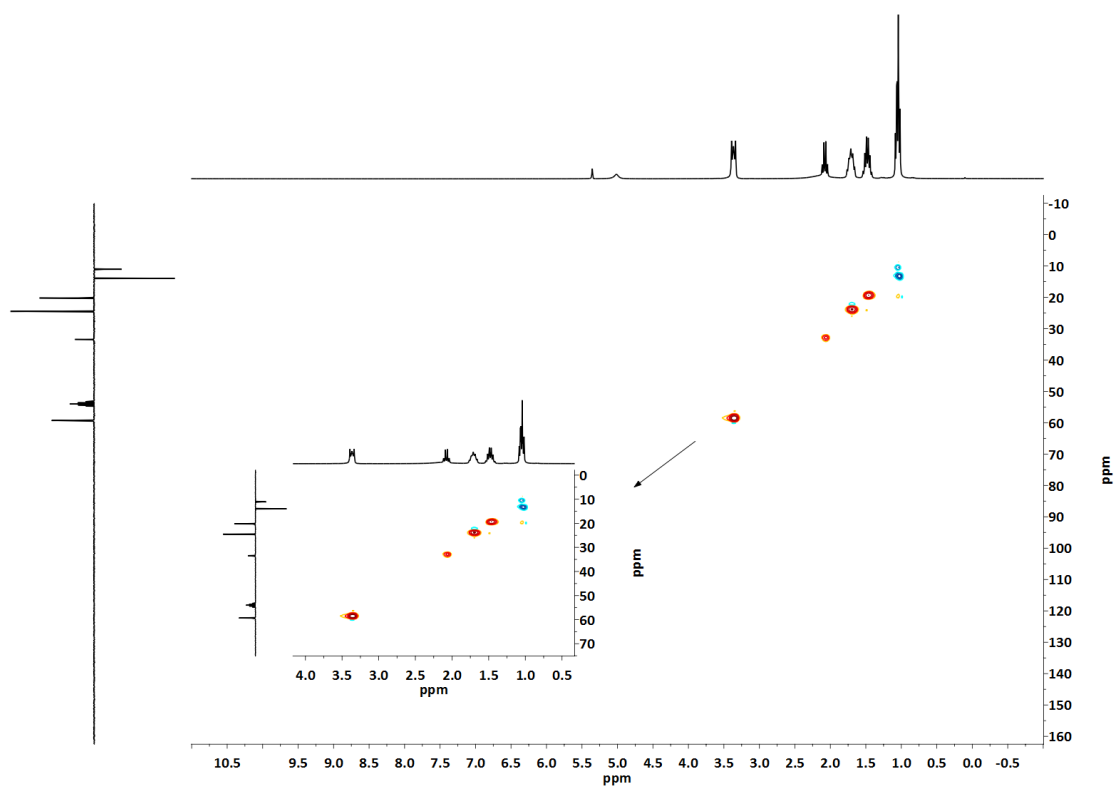


Figura A.1.37. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HSQC en CD_2Cl_2 del complejo **2b**.

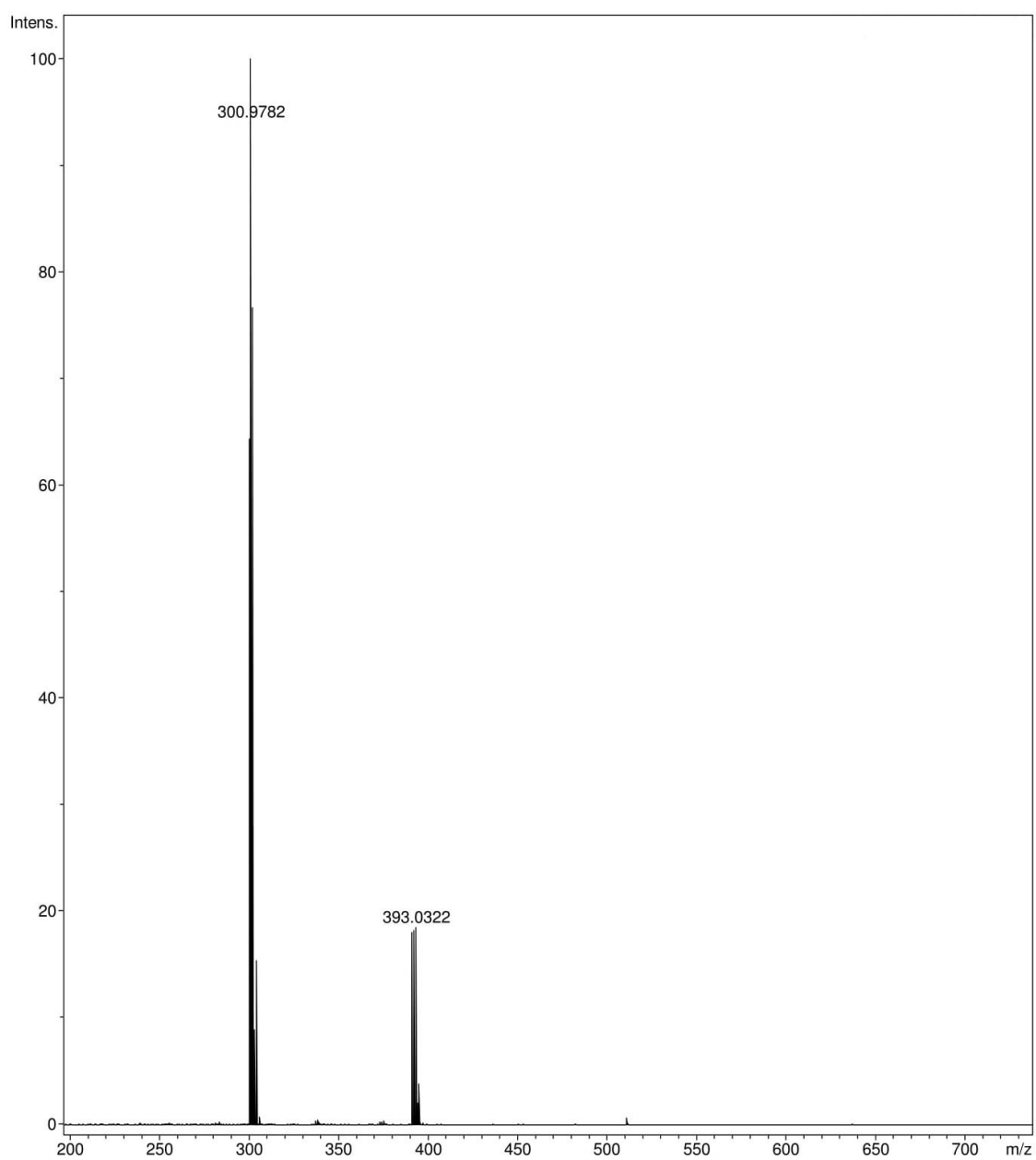


Figura A.1.38. Espectro de MS (ESI⁻) en CD_2Cl_2 del complejo **2b**.

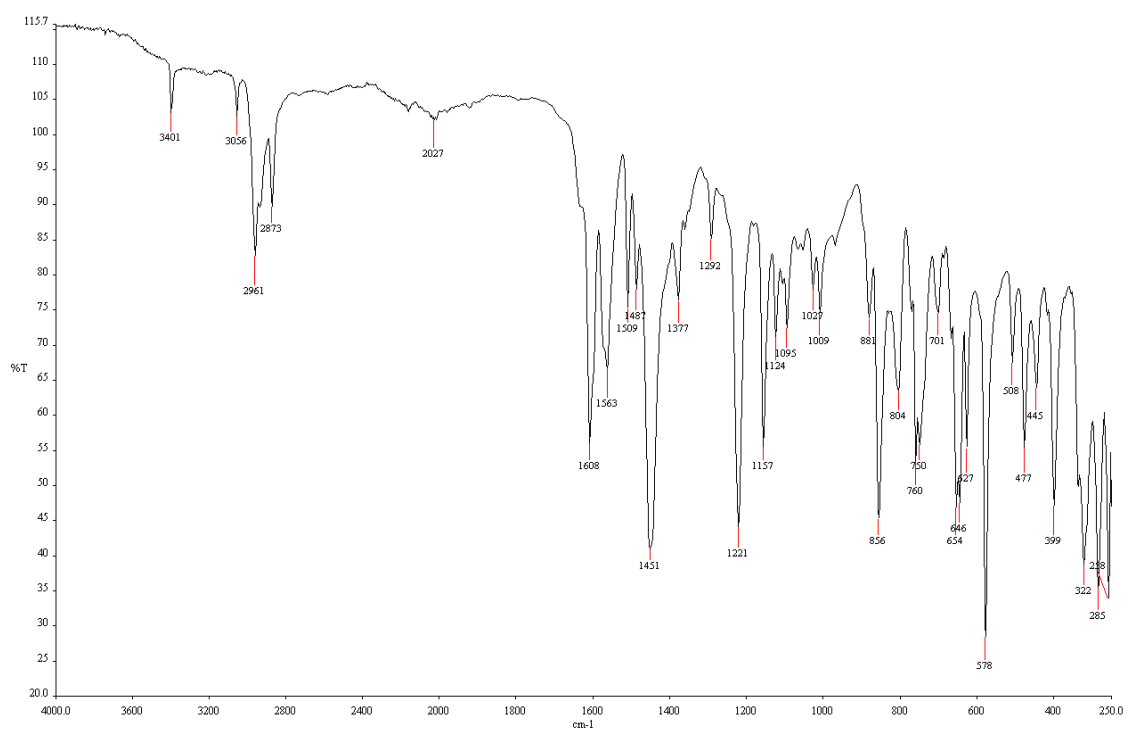


Figura A.1.39. Espectro de IR del complejo **2c**.

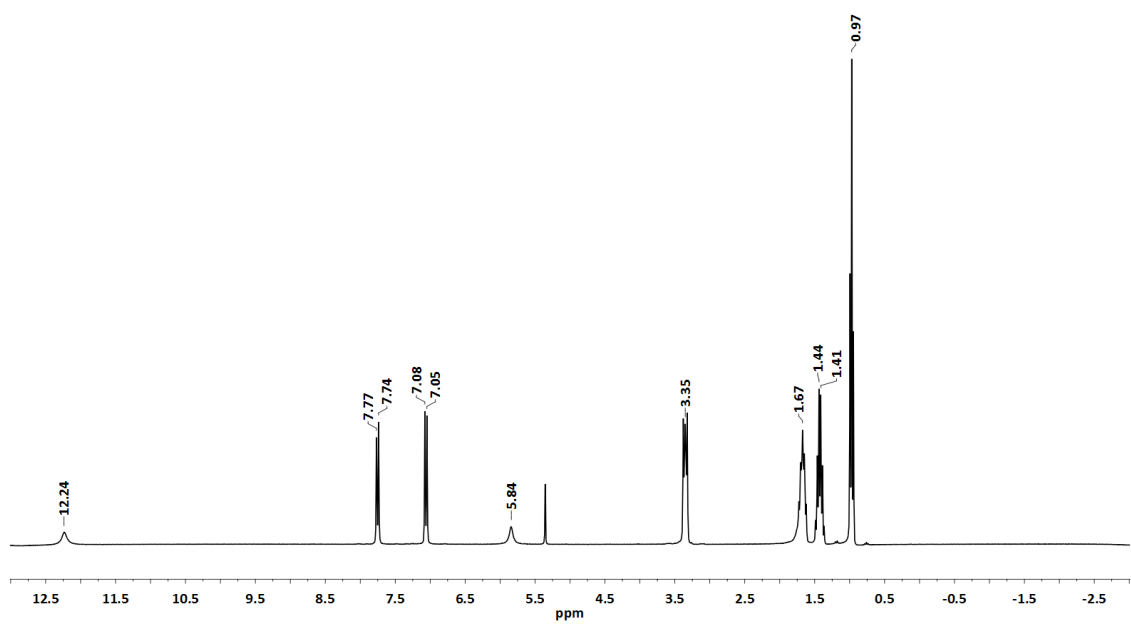


Figura A.1.40. Espectro de ¹H-RMN en CD₂Cl₂ del complejo **2c**.

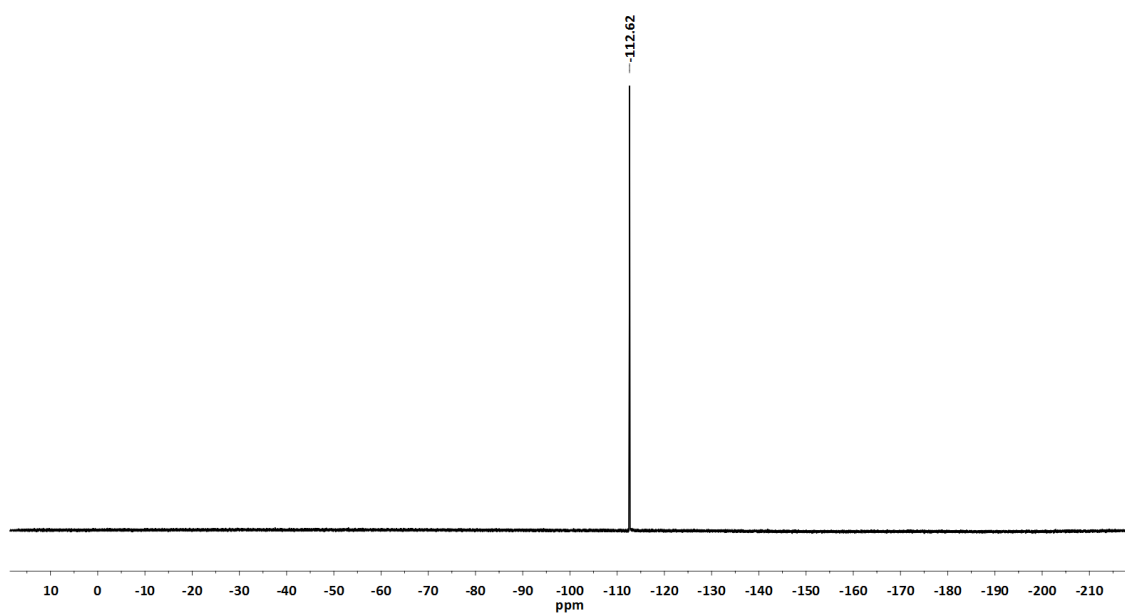


Figura A.1.41. Espectro de ^{19}F -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **2c**.

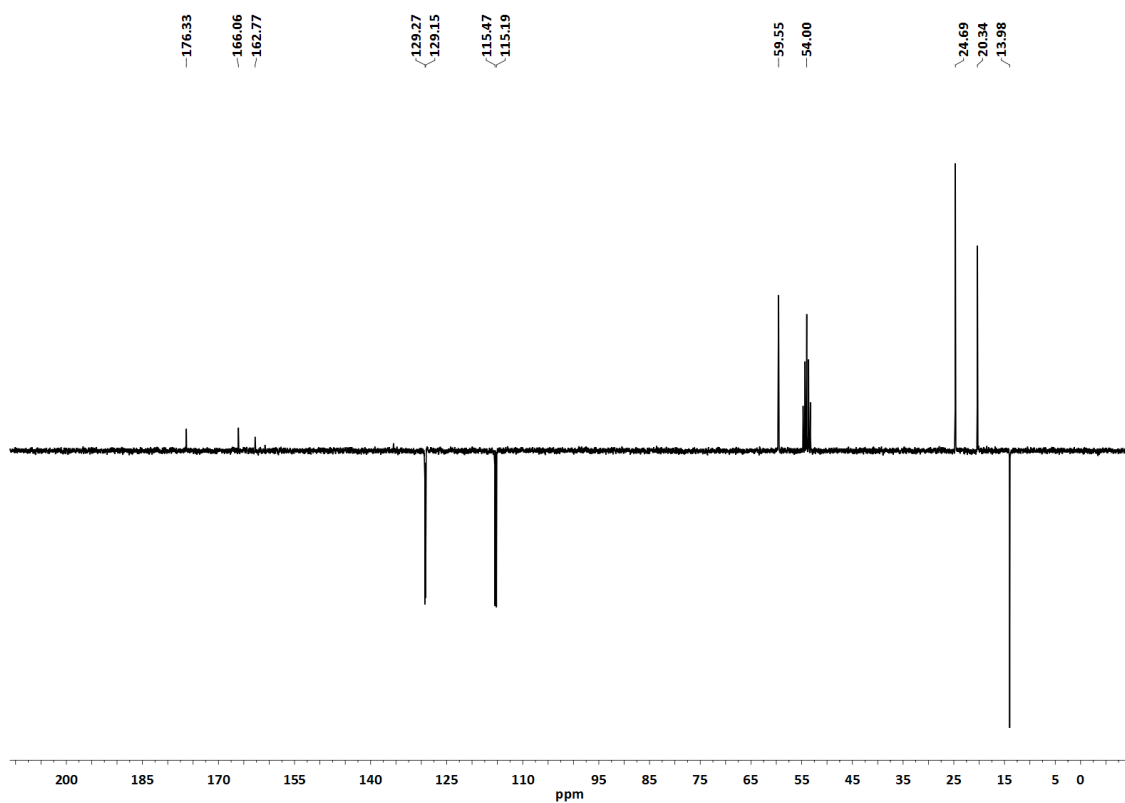


Figura A.1.42. Espectro de ^{13}C -RMN (APT) en CD_2Cl_2 del complejo **2c**.

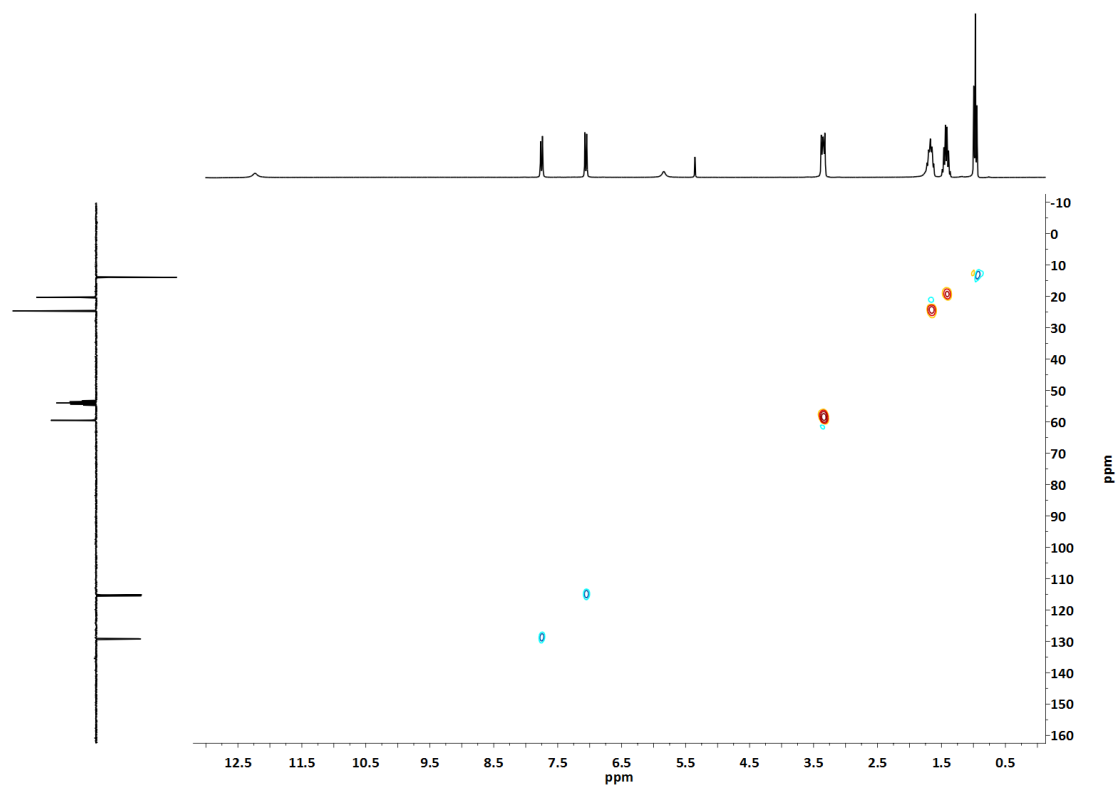


Figura A.1.43. Espectro de bidimensional ^1H , ^{13}C -HSQC en CD_2Cl_2 del complejo **2c**.

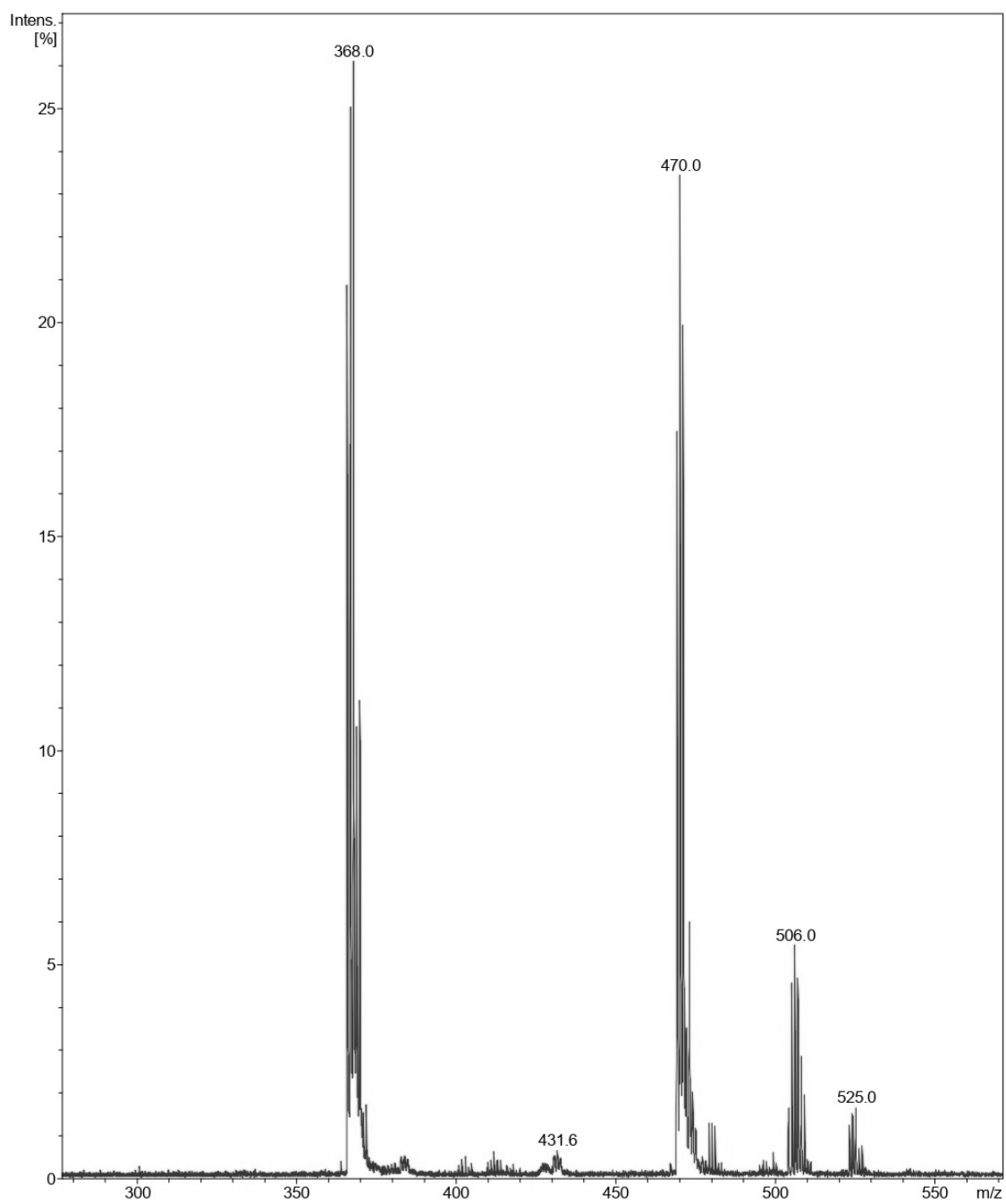


Figura A.1.44. Espectro de MS (MALDI -) en CD_2Cl_2 del complejo **2c**.

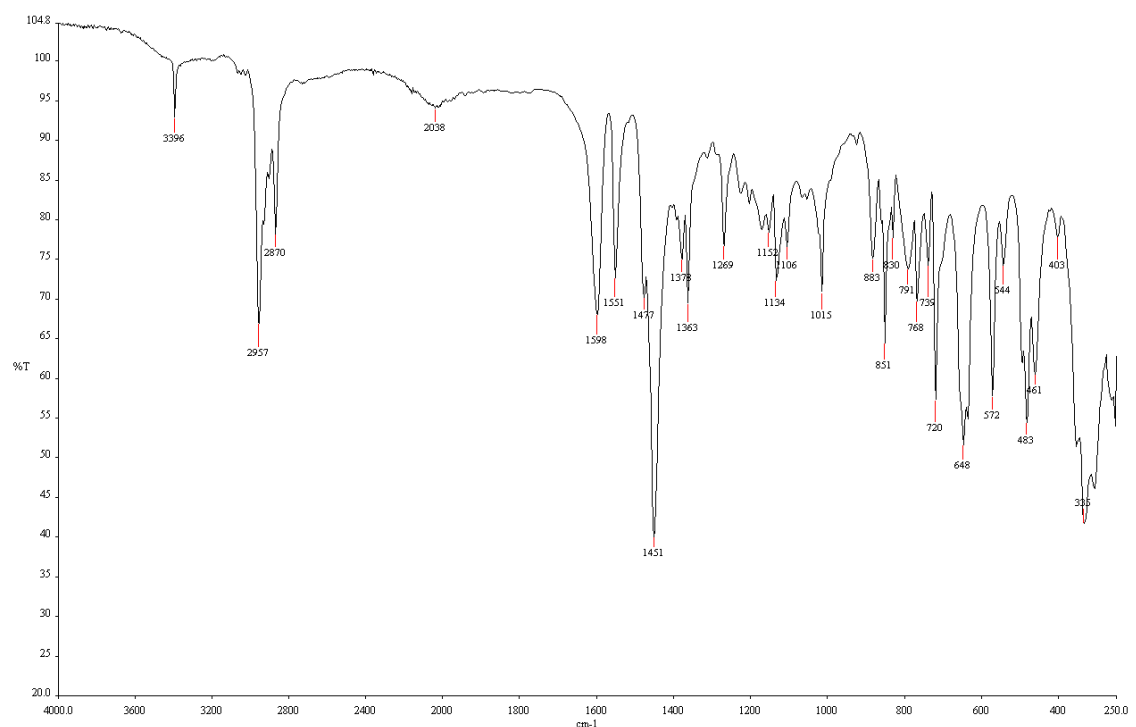


Figura A.1.45. Espectro de IR del complejo **2d**.

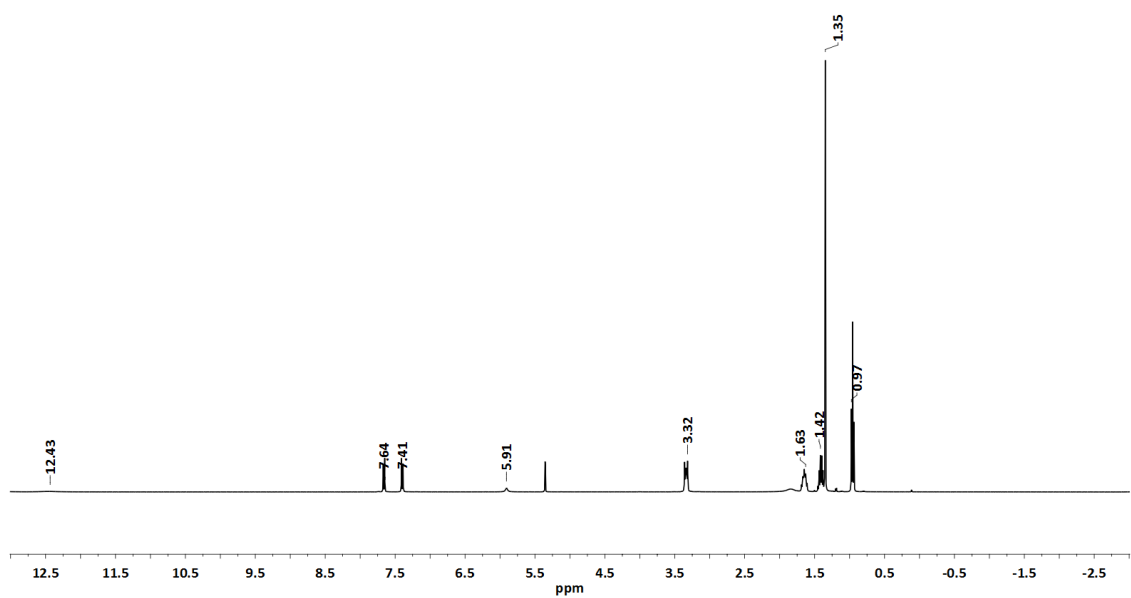


Figura A.1.46. Espectro de ¹H-RMN en CD₂Cl₂ del complejo **2d**.

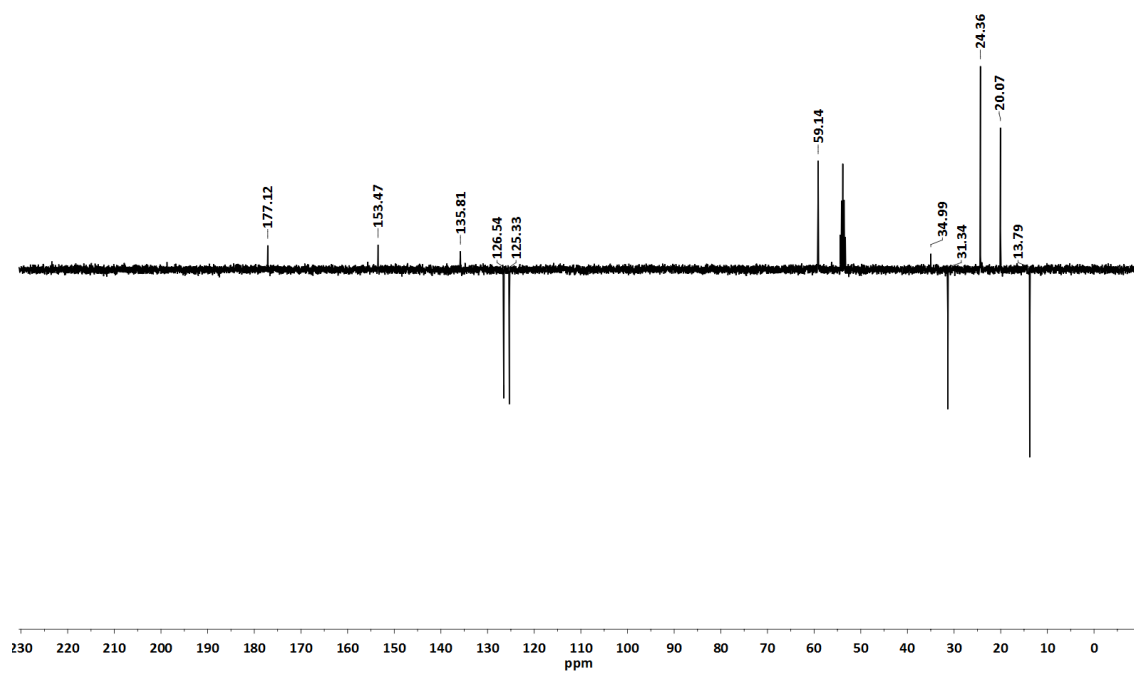


Figura A.1.47. Espectro de ^{13}C -RMN (APT) en CD_2Cl_2 del complejo **2d**.

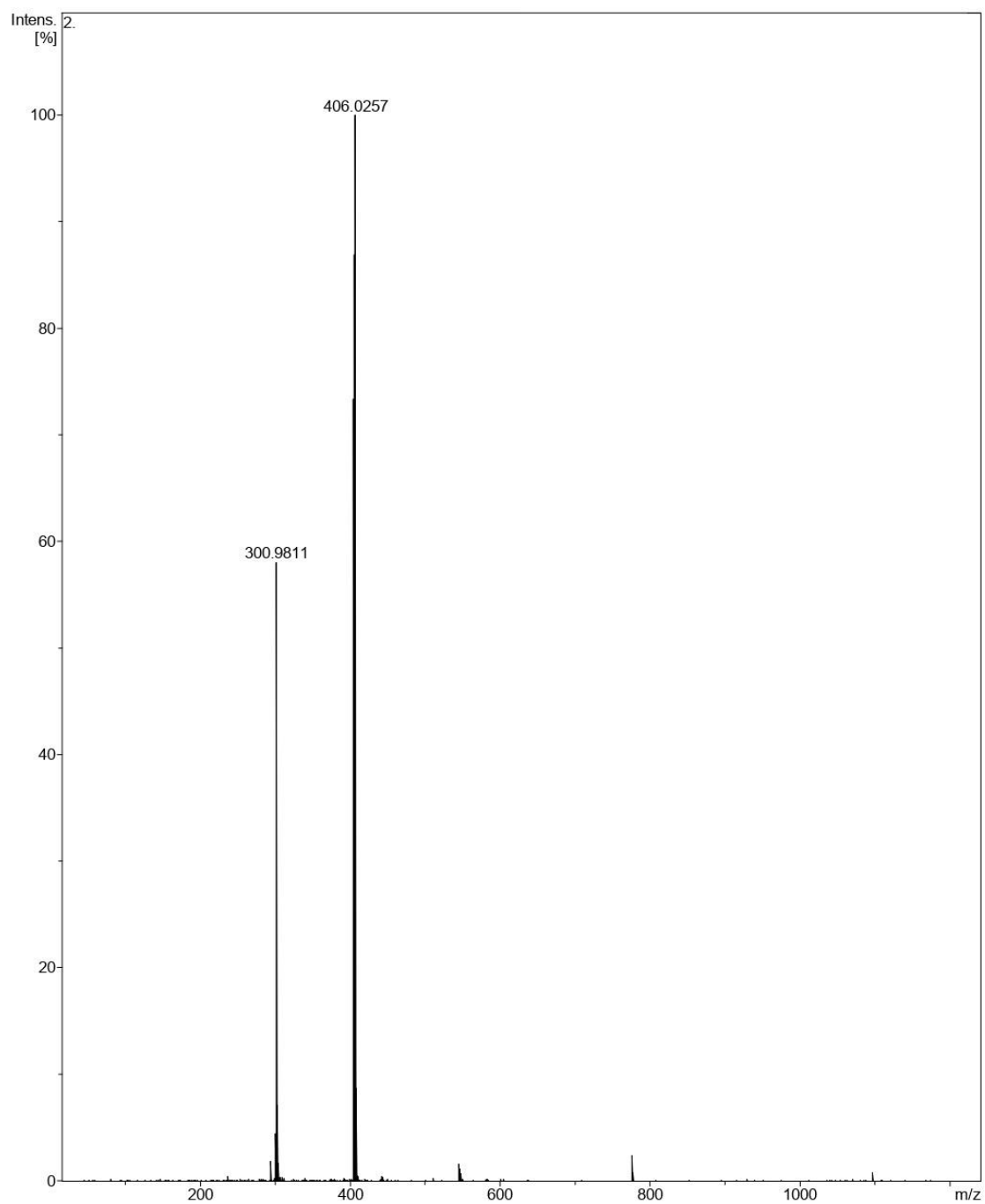


Figura A.1.48. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **2d**.

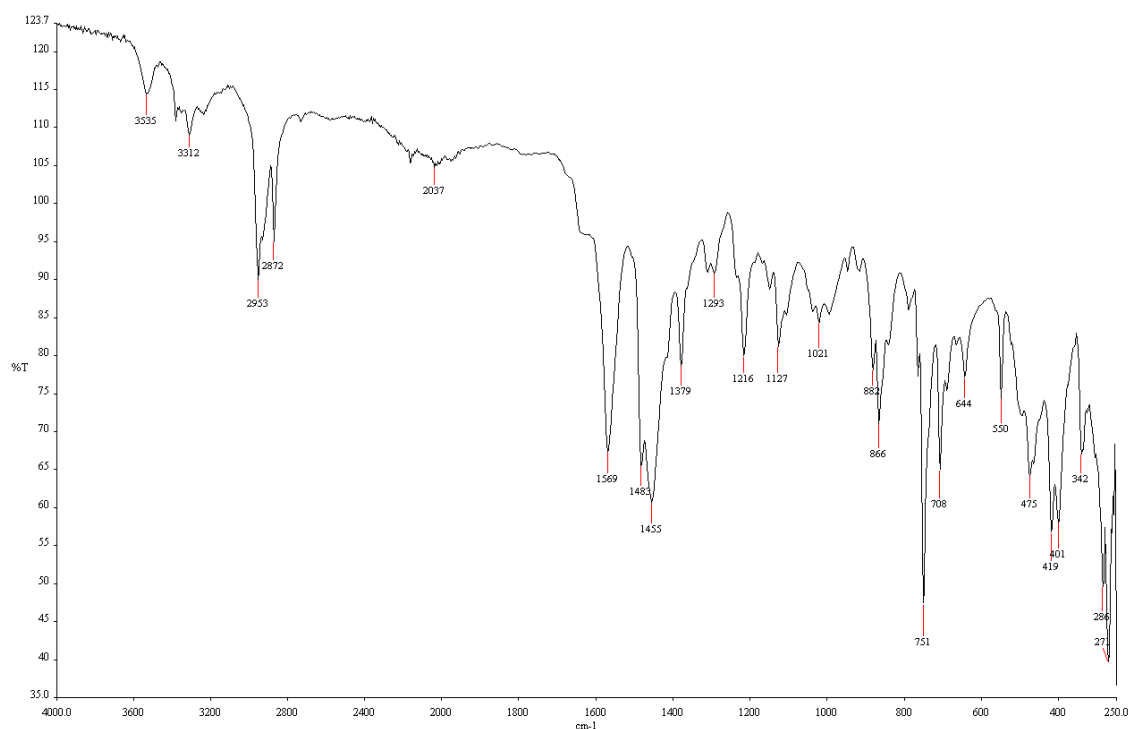


Figura A.1.49. Espectro de IR del complejo **2e**.

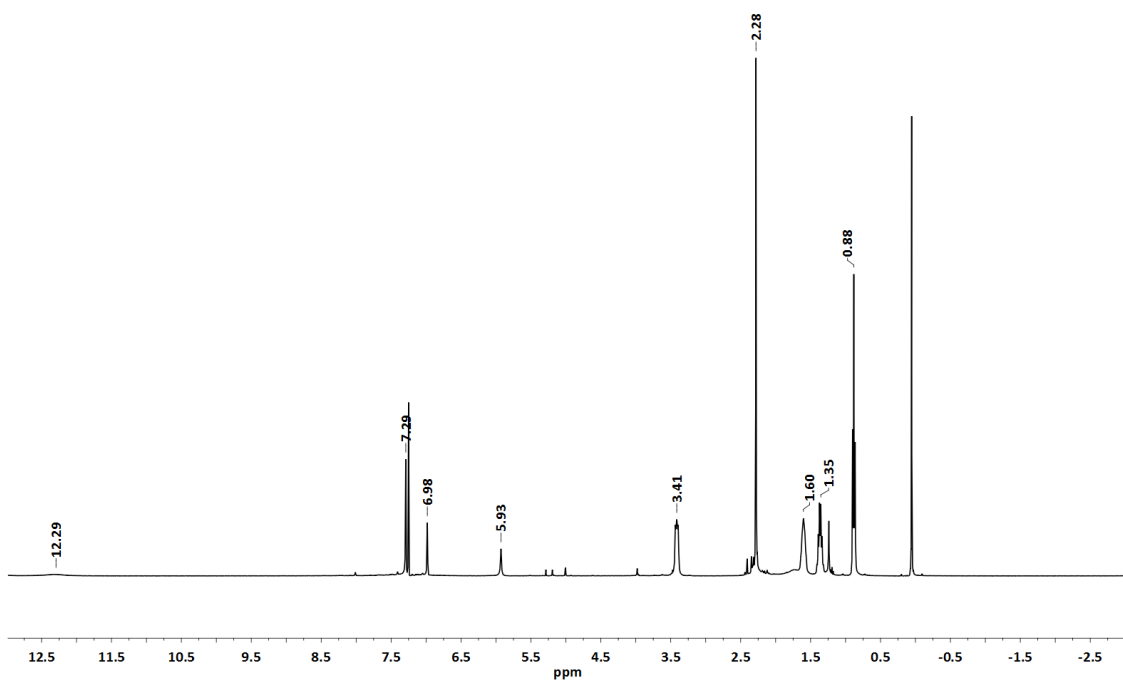


Figura A.1.50. Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 del complejo **2e**.

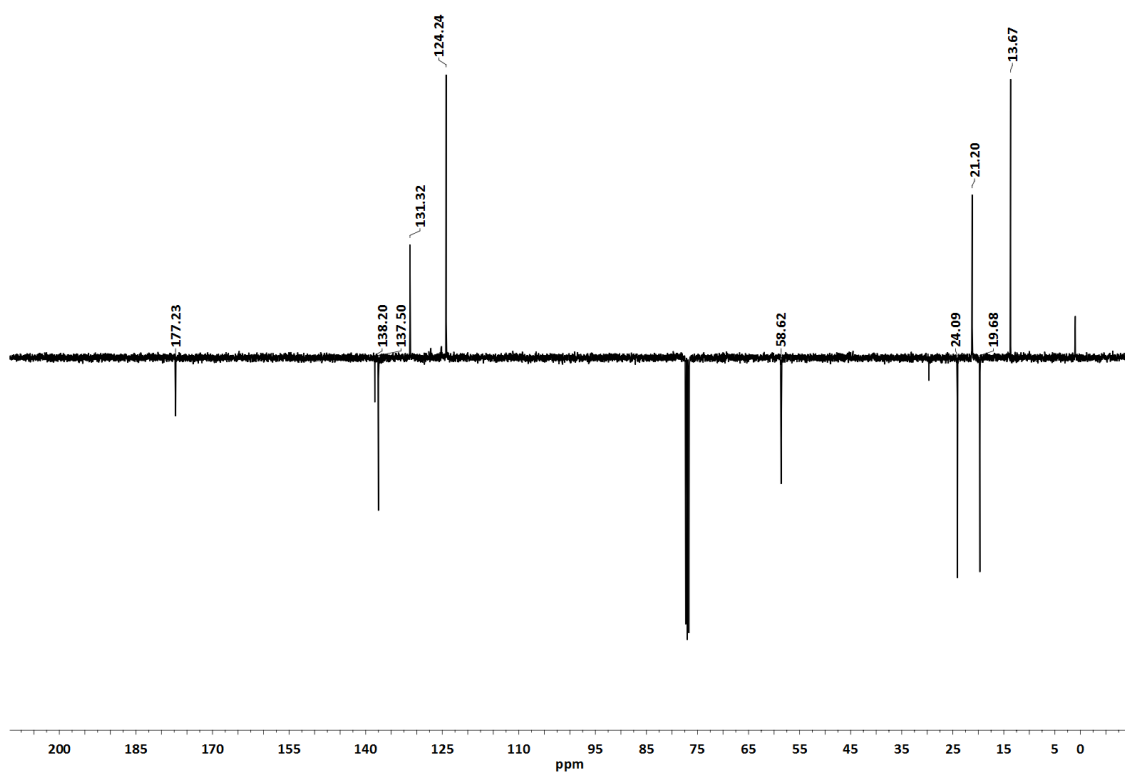


Figura A.1.51. Espectro de ^{13}C -RMN (APT) en CDCl_3 del complejo **2e**.

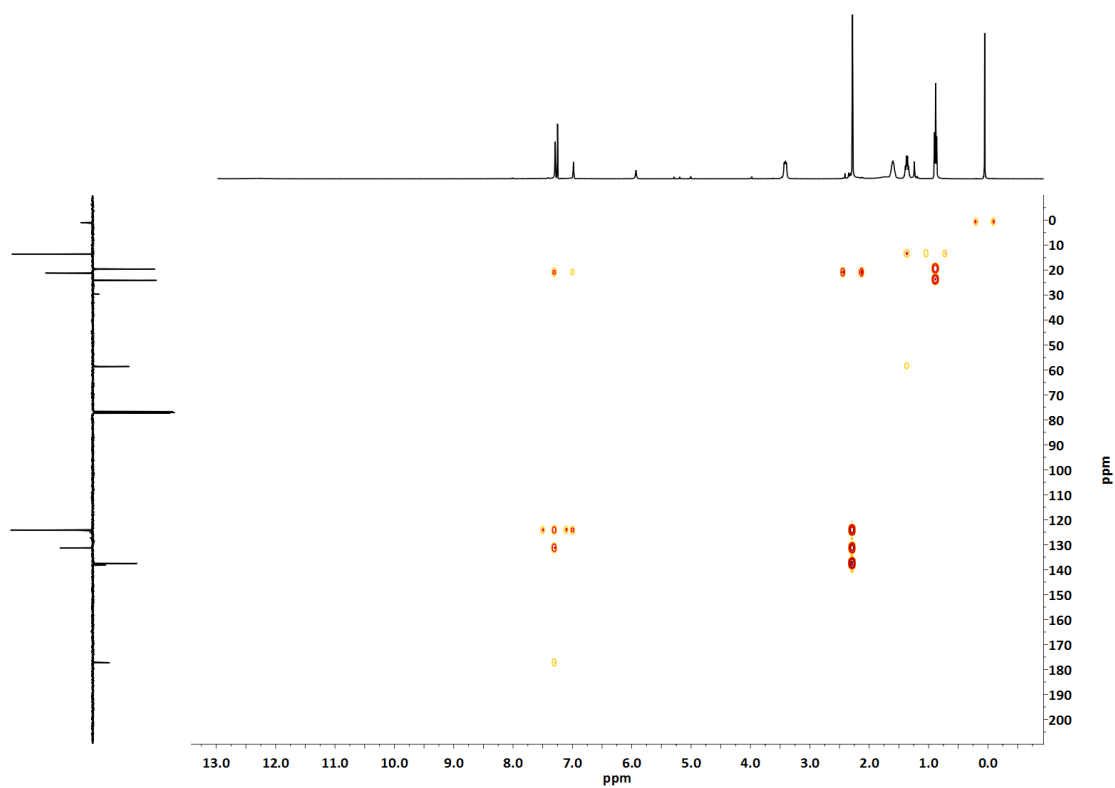


Figura A.1.52. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HMBC en CDCl_3 del complejo **2e**.

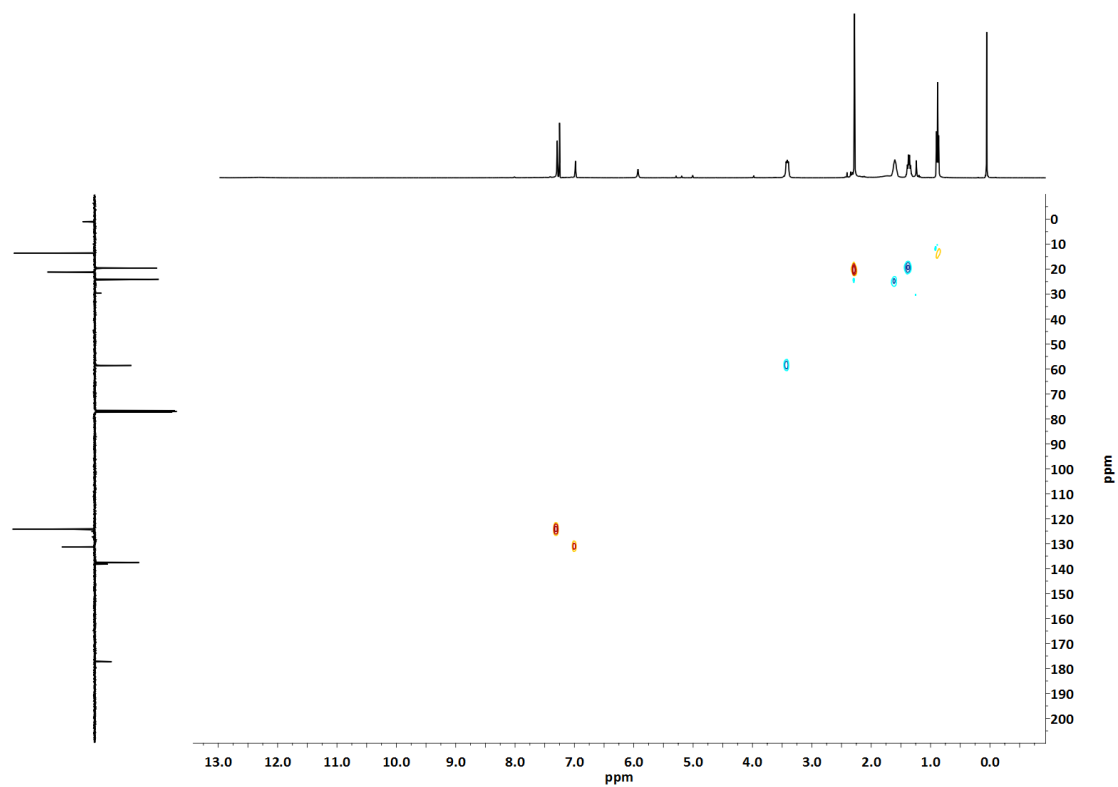


Figura A.1.53. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HSQC en CDCl_3 del complejo **2e**.

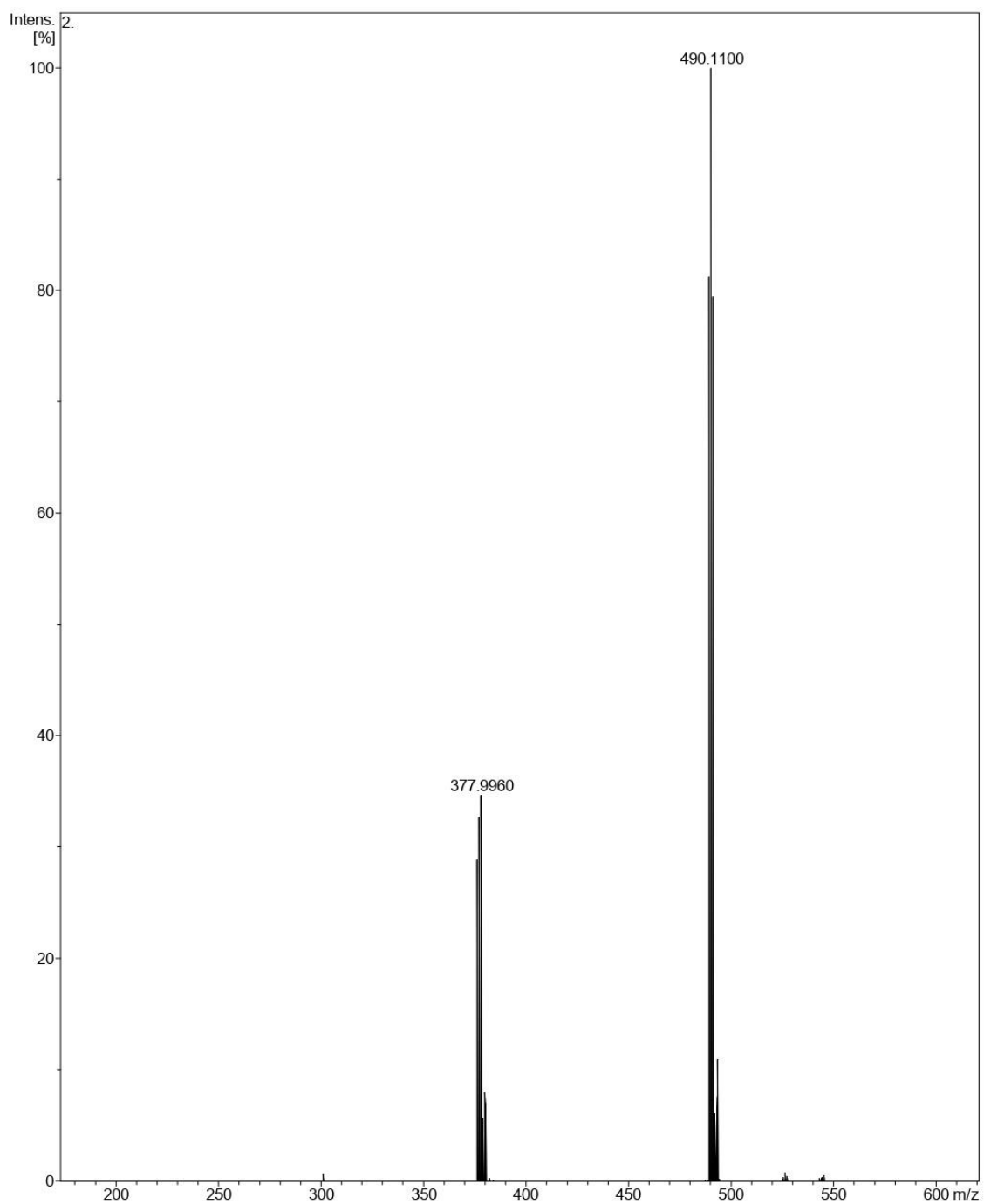


Figura A.1.54. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **2e**.

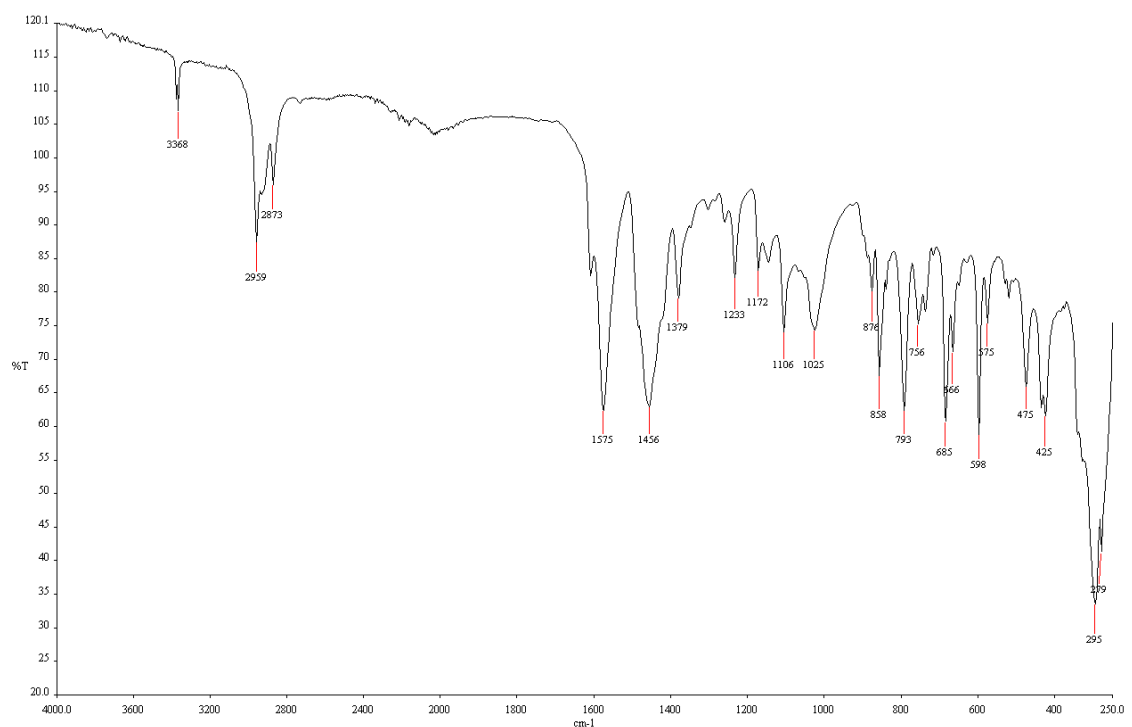


Figura A.1.55. Espectro de IR del complejo **2f**.

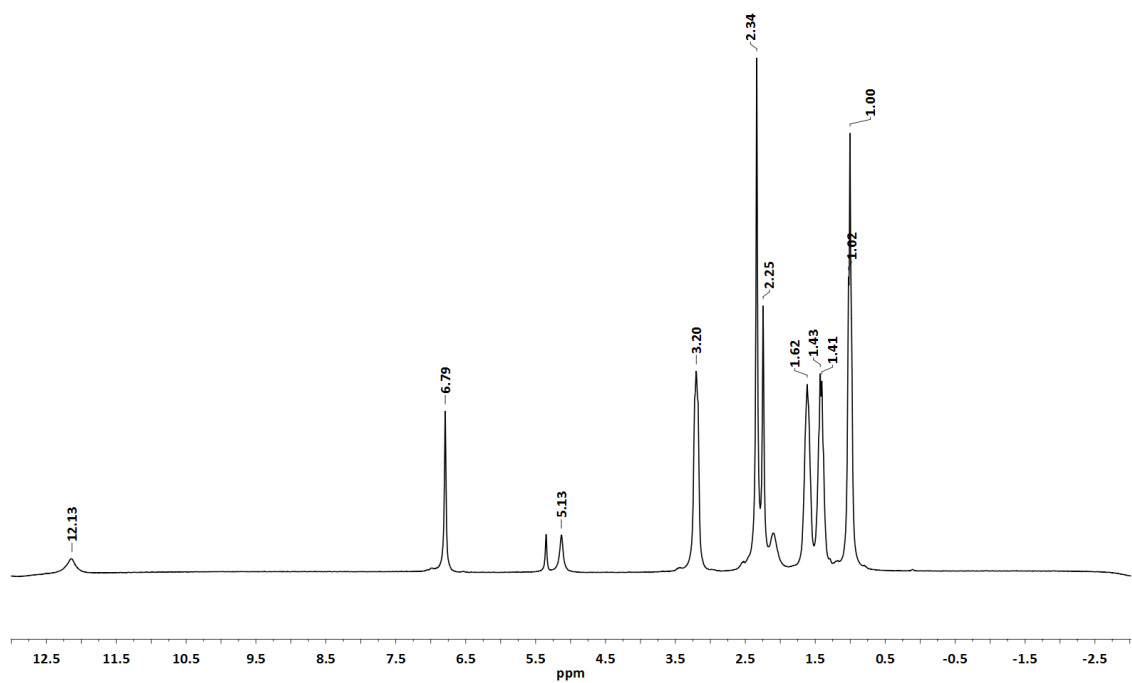


Figura A.1.56. Espectro de ^1H -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **2f**.

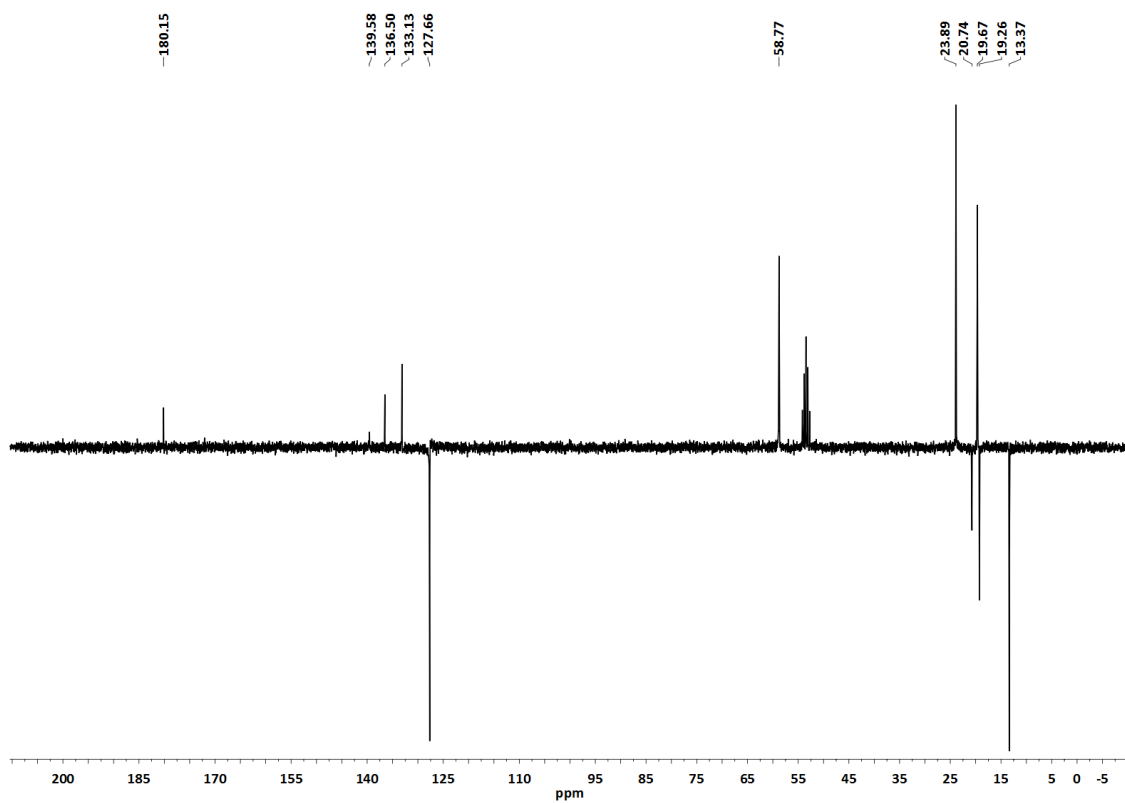


Figura A.1.57. Espectro de ^{13}C -RMN (APT) en CD_2Cl_2 del complejo **2f**.

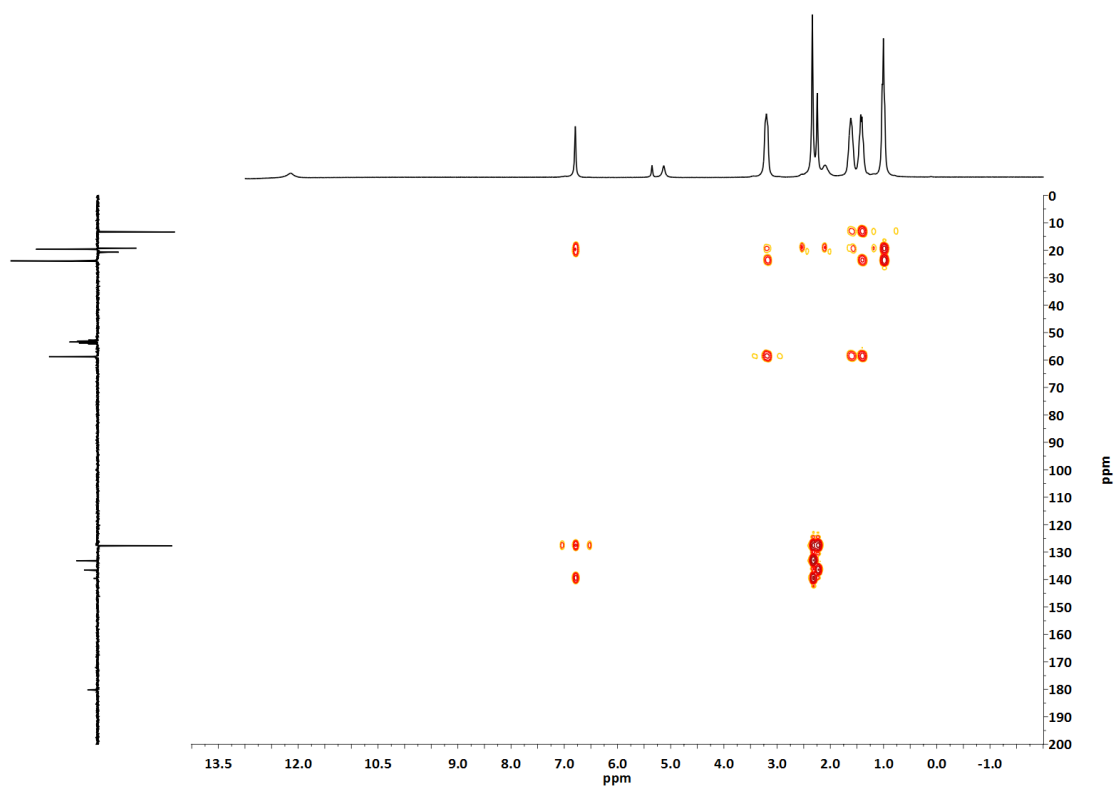


Figura A.1.58. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HMBC en CD_2Cl_2 del complejo **2f**.

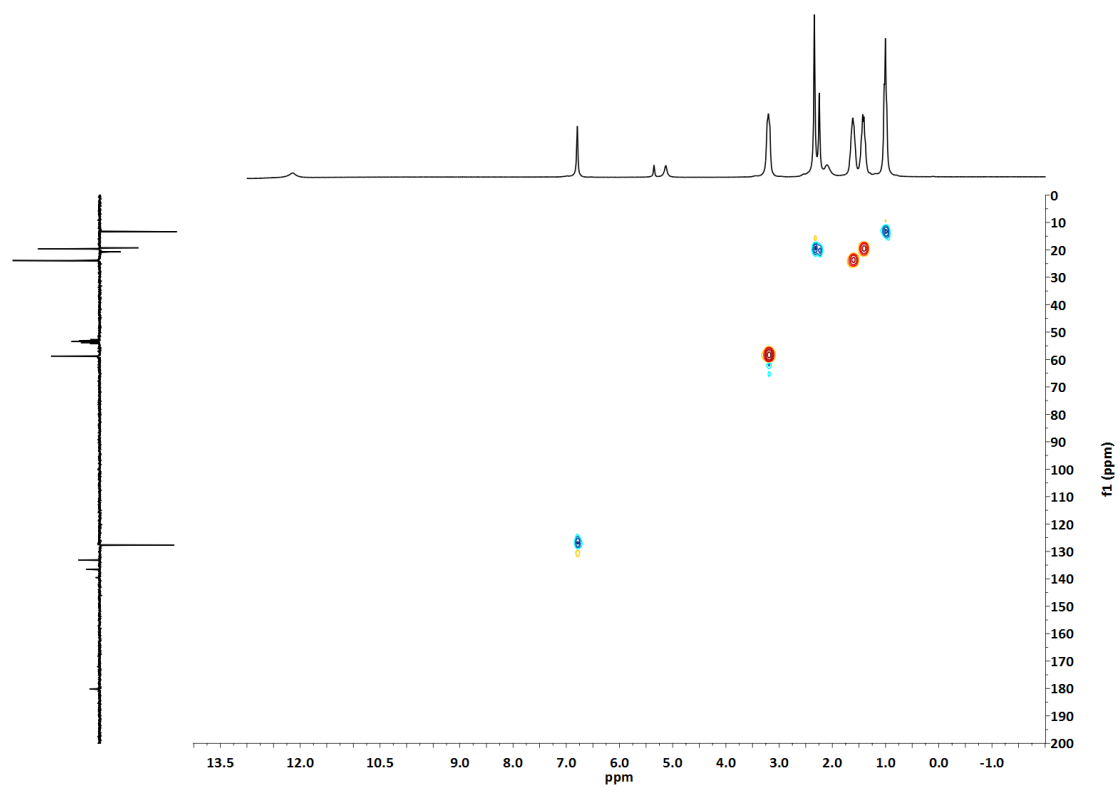


Figura A.1.59. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HSQC en CD_2Cl_2 del complejo **2f**.

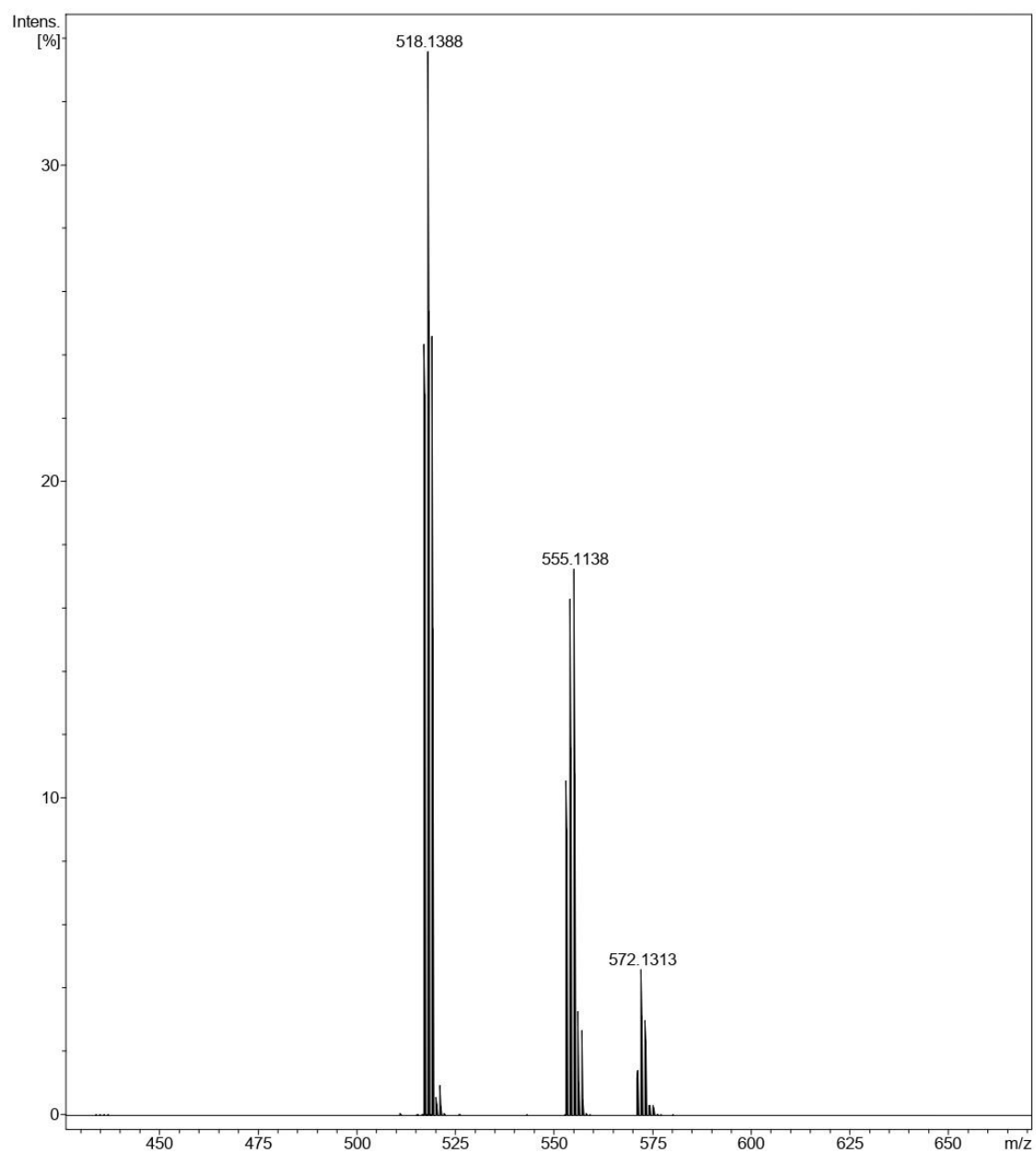


Figura A.1.60. Espectro de MS (ESI⁻) en CD_2Cl_2 del complejo **2f**.

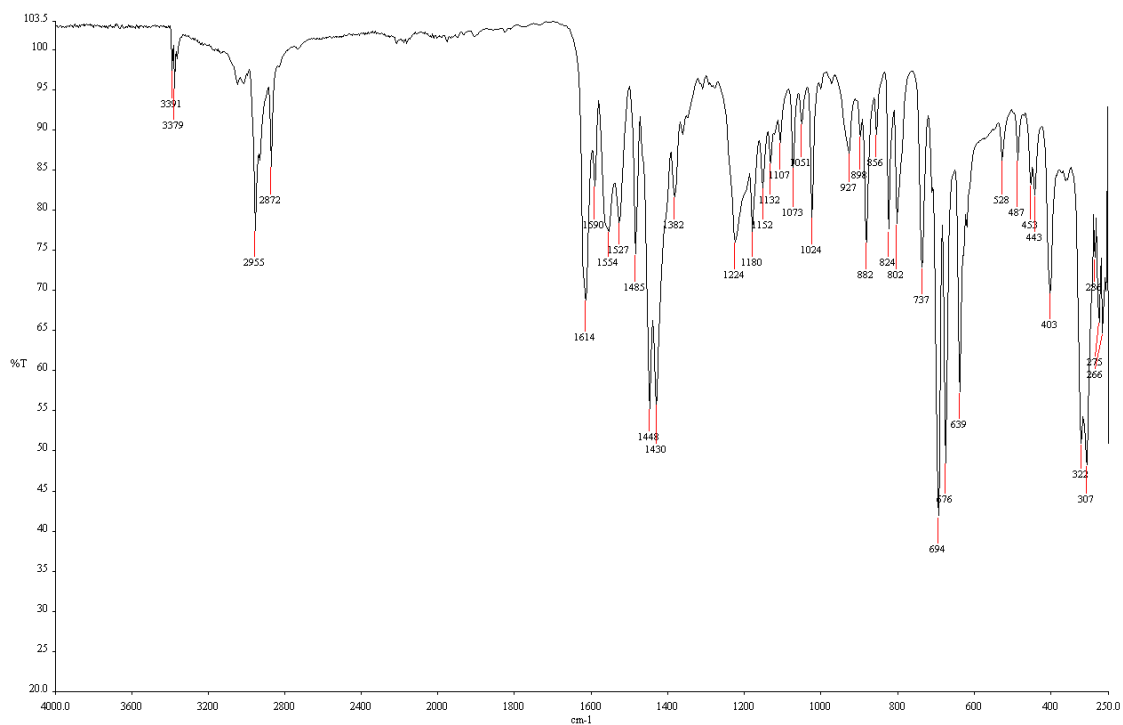


Figura A.1.61. Espectro de IR del complejo **3**.

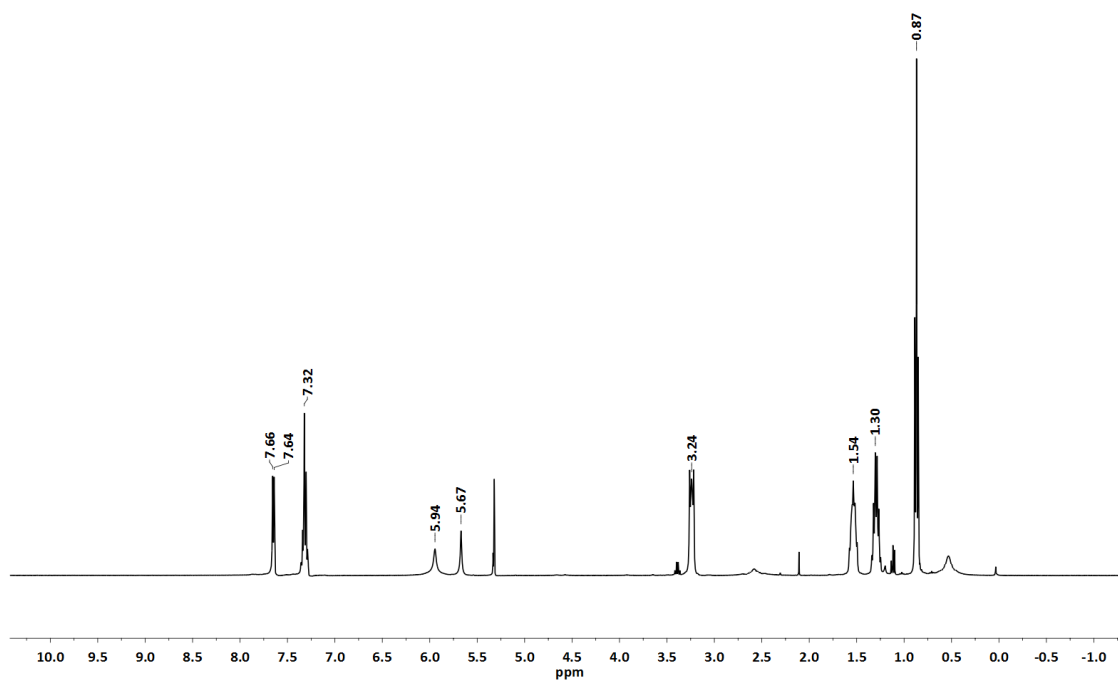


Figura A.1.62. Espectro de ¹H-RMN en CD₂Cl₂ del complejo **3**.

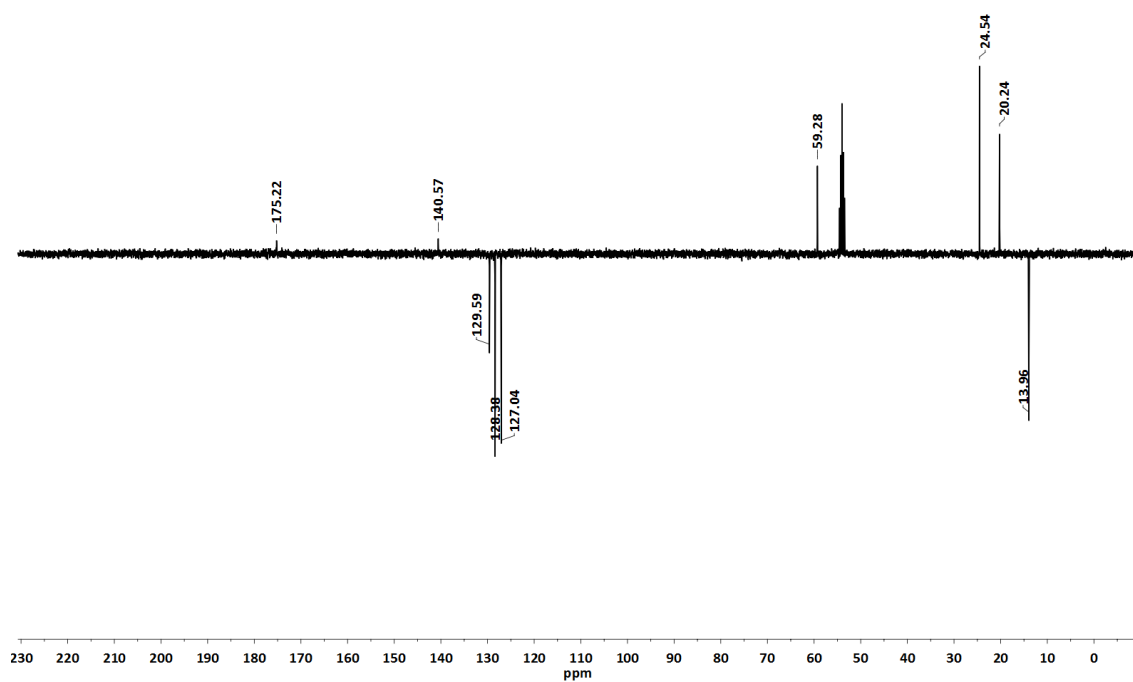


Figura A.1.63. Espectro de ^{13}C -RMN (APT) en CD_2Cl_2 del complejo **3**.

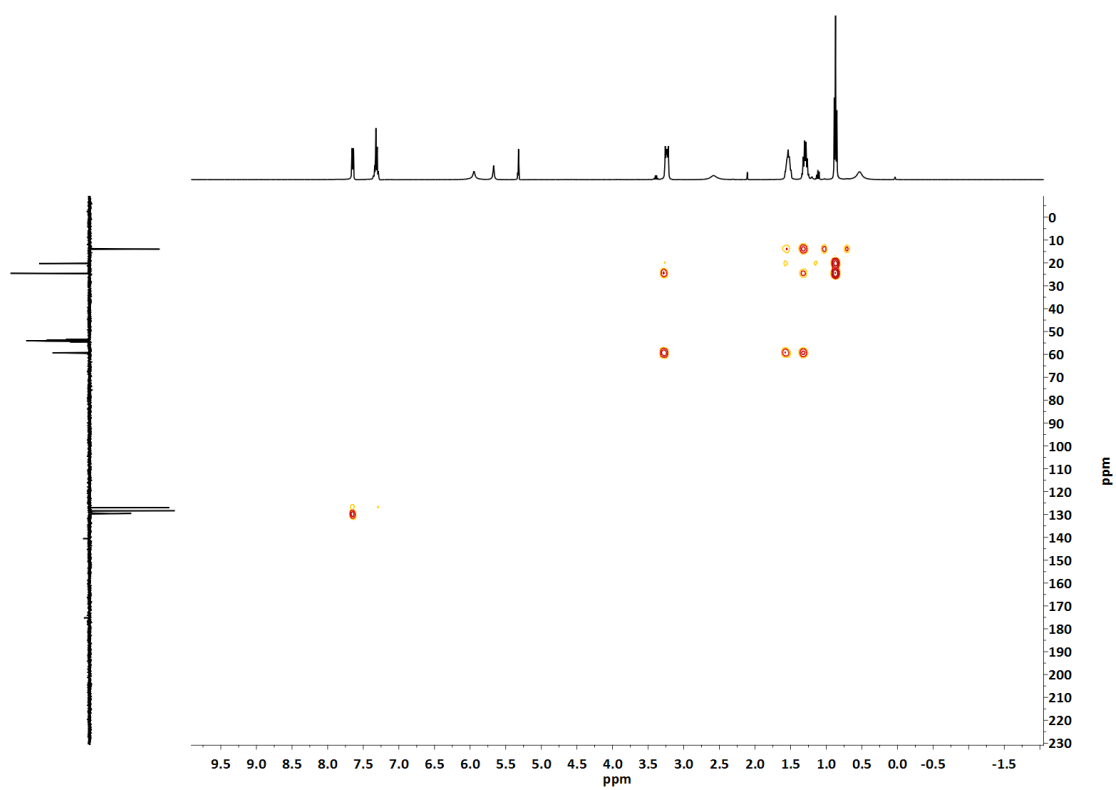


Figura A.1.64. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HMBC en CD_2Cl_2 del complejo **3**.

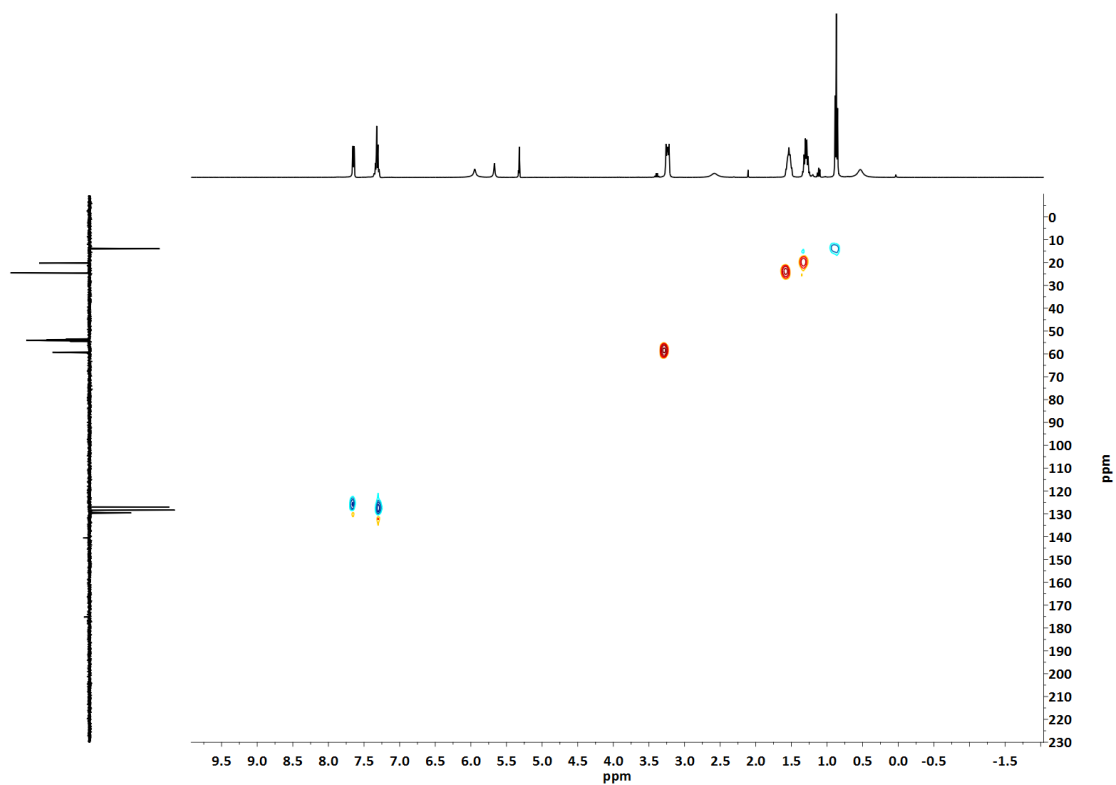


Figura A.1.65. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HSQC en CD_2Cl_2 del complejo **3**.

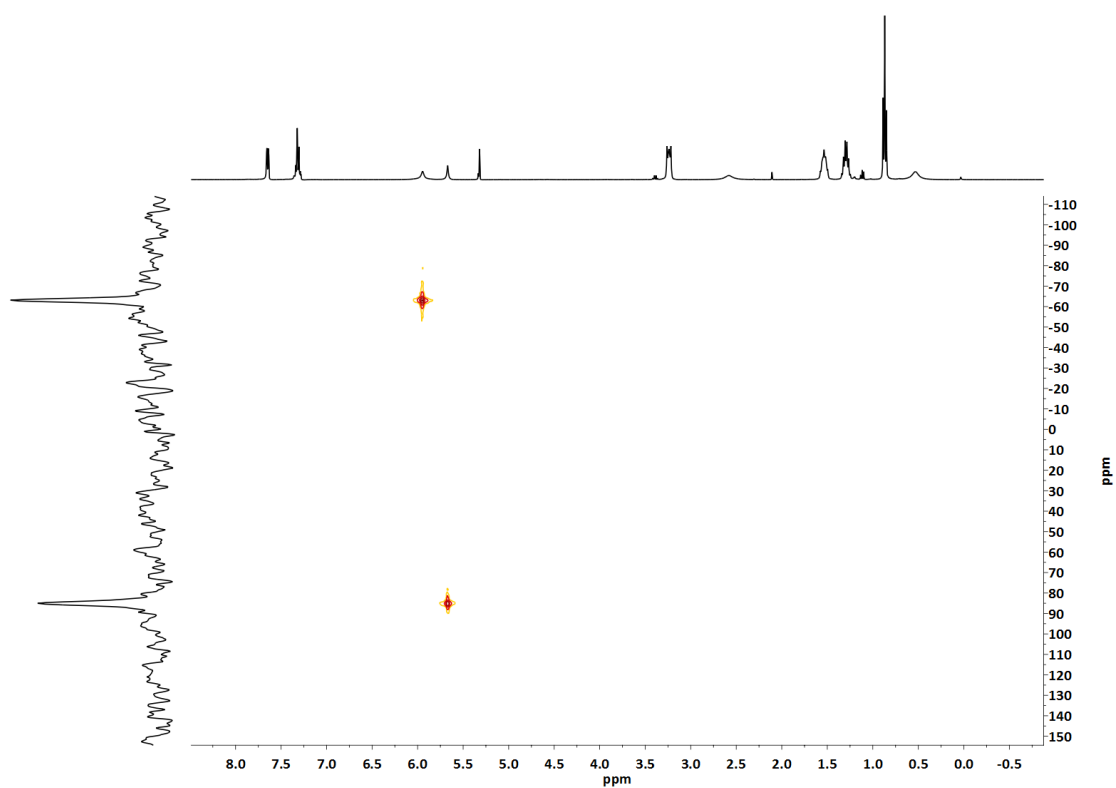


Figura A.1.66. Espectro bidimensional ^1H , ^{15}N -HMQC en CD_2Cl_2 del complejo **3**.

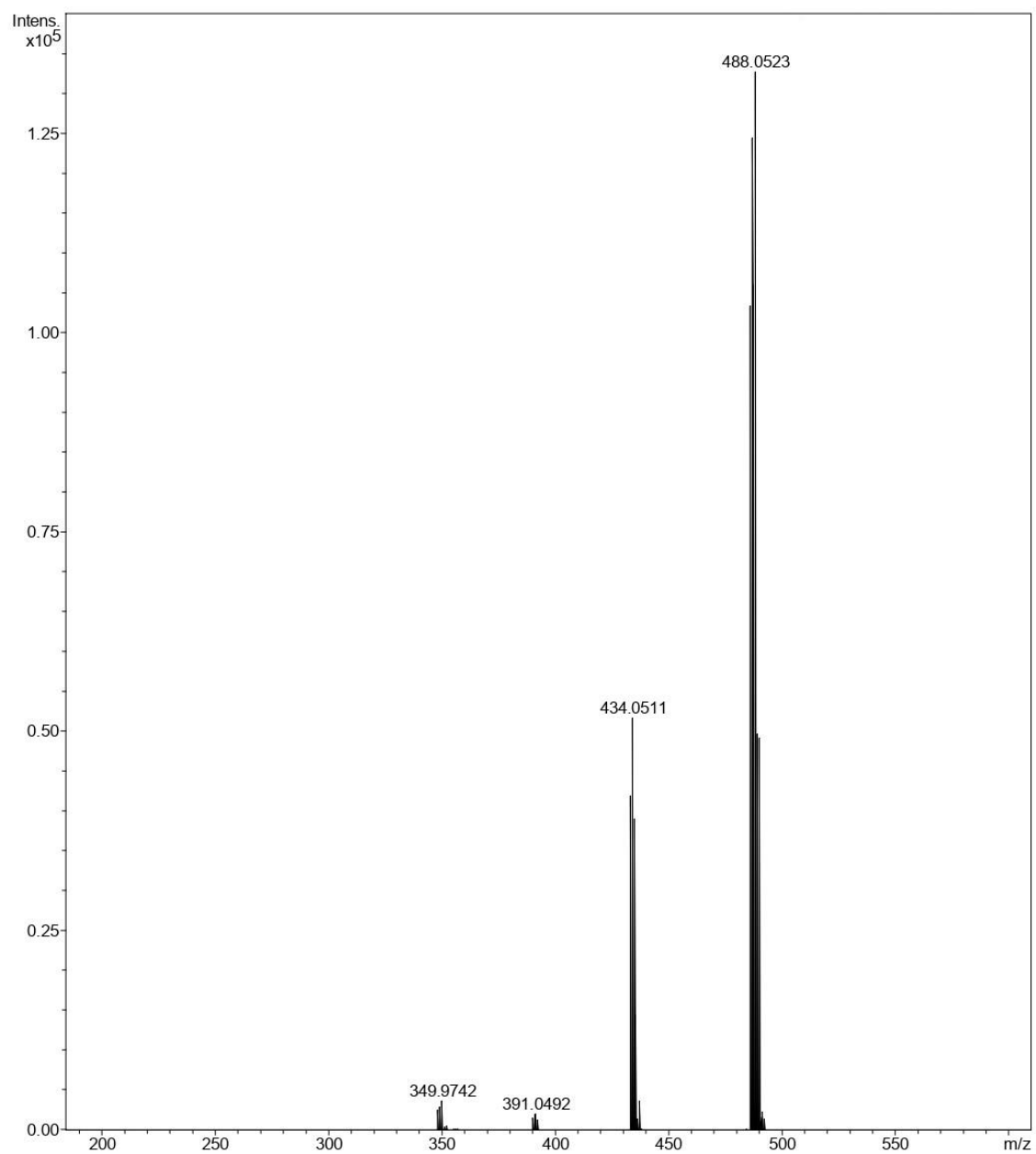


Figura A.1.67. Espectro de MS (HRMS -) en CD_2Cl_2 del complejo **3**.

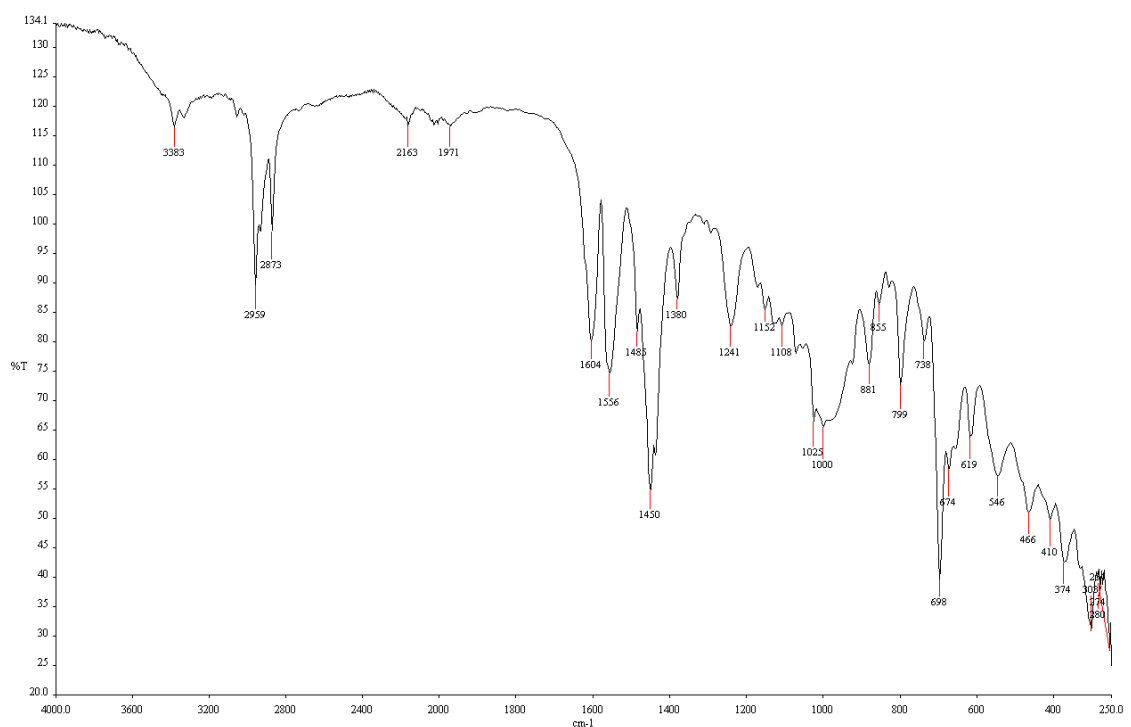


Figura A.1.68. Espectro de IR del complejo **4**.

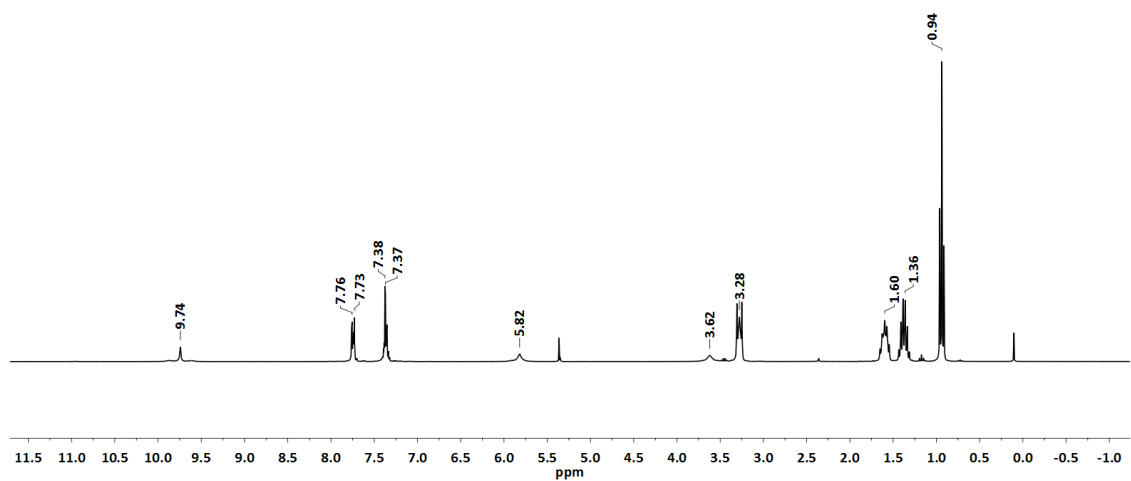


Figura A.1.69. Espectro de ¹H-RMN en CD₂Cl₂ del complejo **4**.

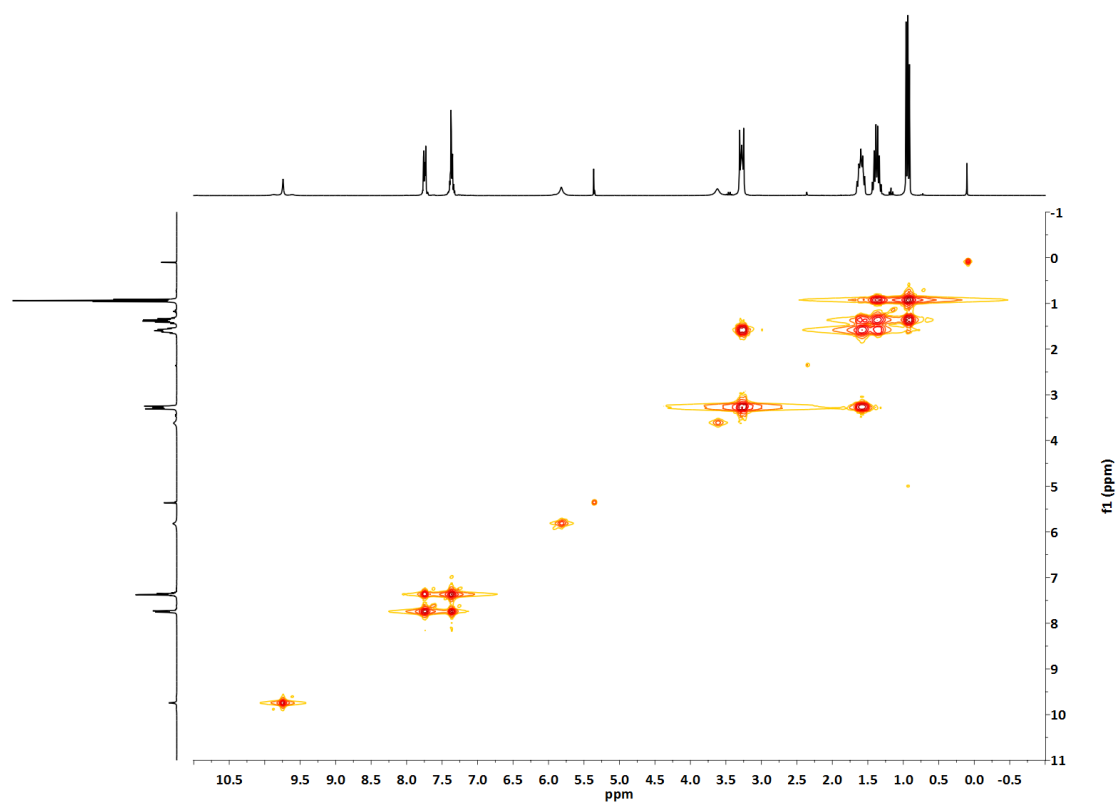


Figura A.1.70. Espectro bidimensional ^1H - ^1H COSY en CD_2Cl_2 del complejo **4**.

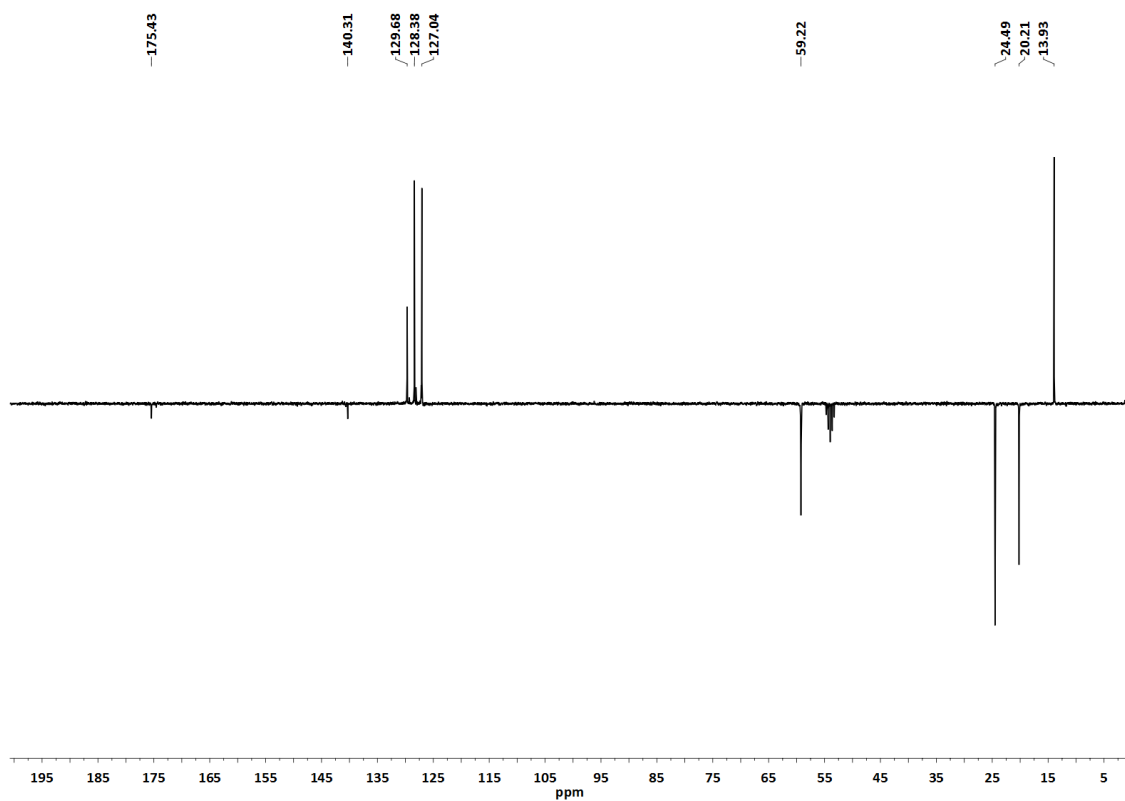


Figura A.1.71. Espectro de ^{13}C -RMN (APT) en CD_2Cl_2 del complejo **4**.

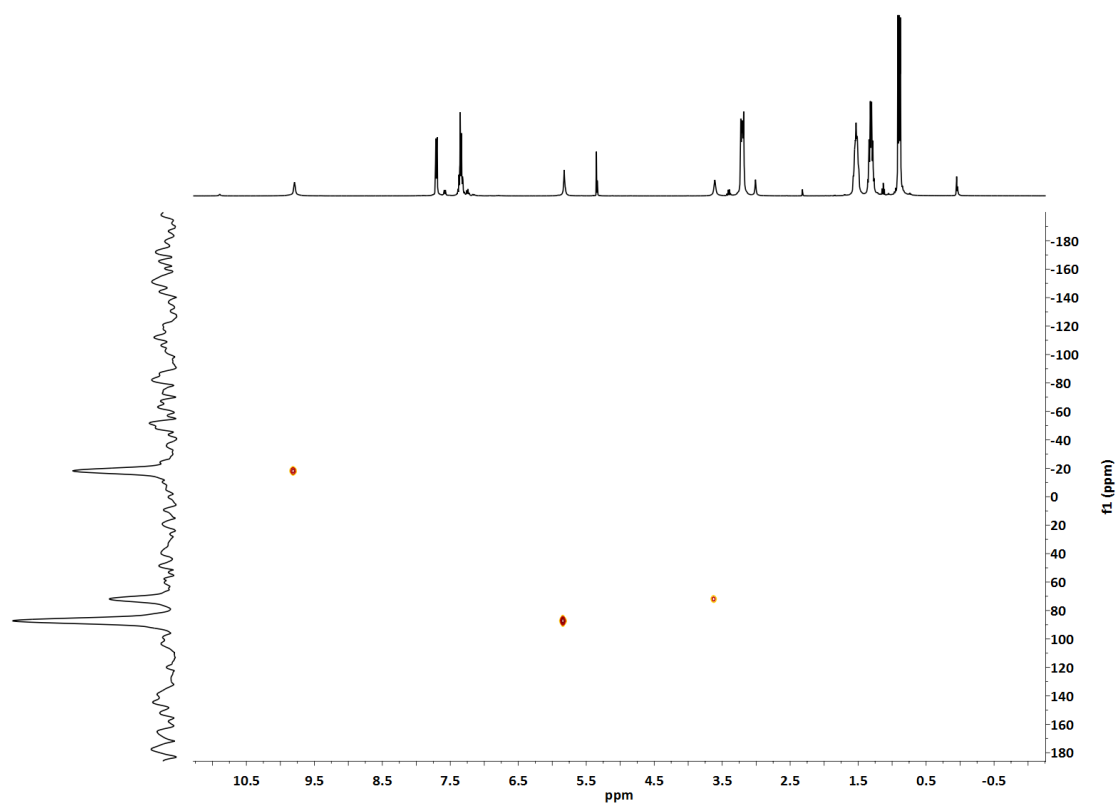


Figura A.1.72. Espectro bidimensional ^1H , ^{15}N -HMQC en CD_2Cl_2 del complejo **4**.

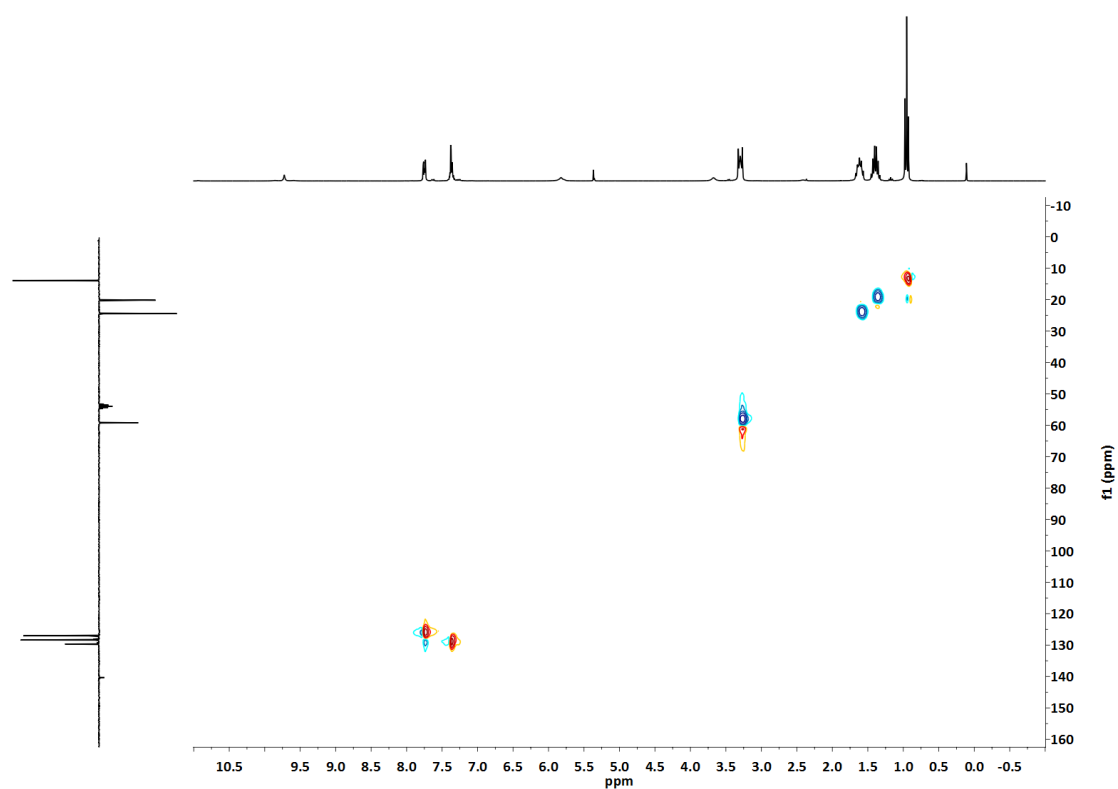


Figura A.1.73. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HSQC en CD_2Cl_2 del complejo **4**.

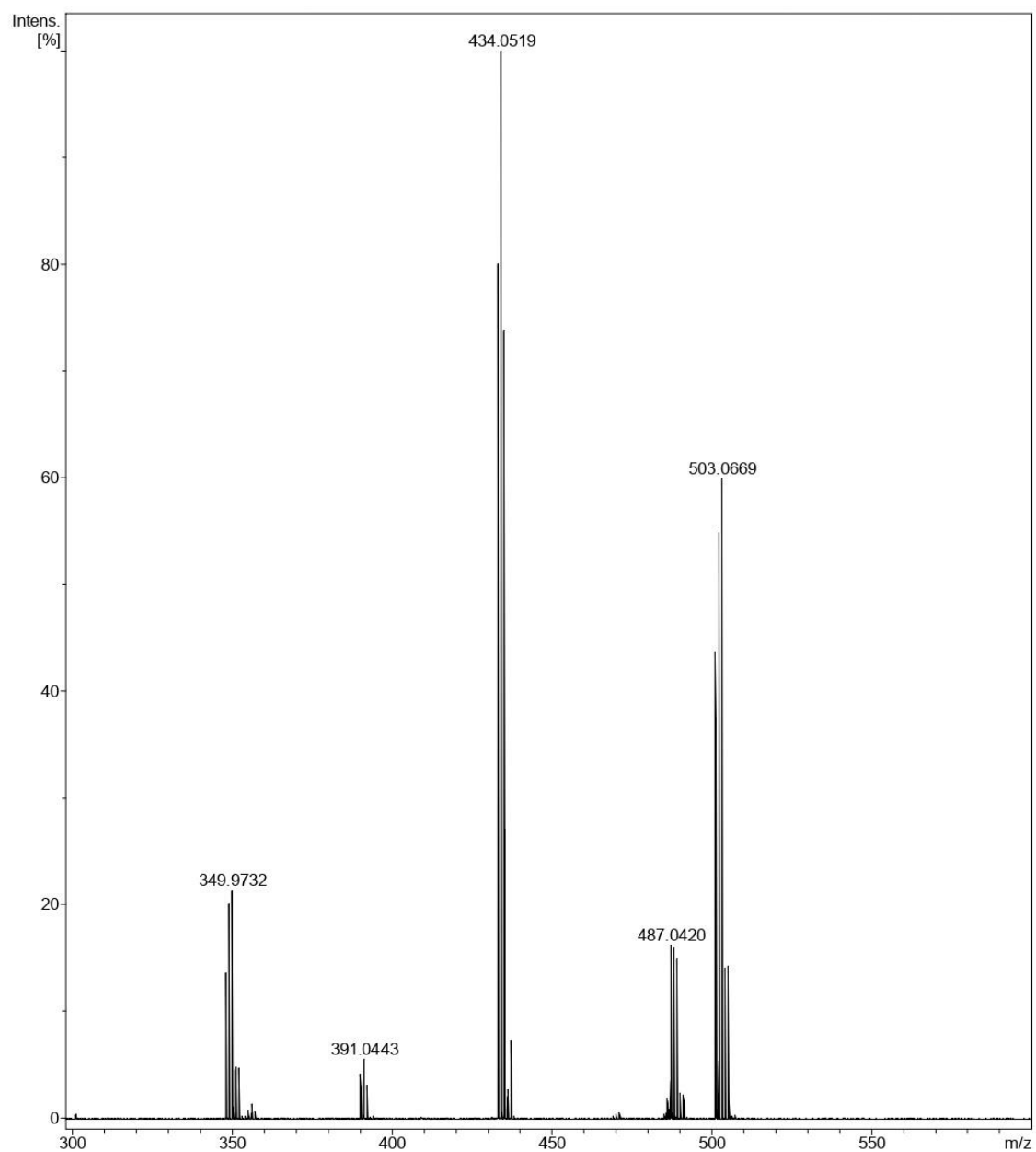


Figura A.1.74. Espectro de MS (HRMS -) en CD_2Cl_2 del complejo **4**.



Figura A.1.75. Espectro de IR del complejo **5a**.

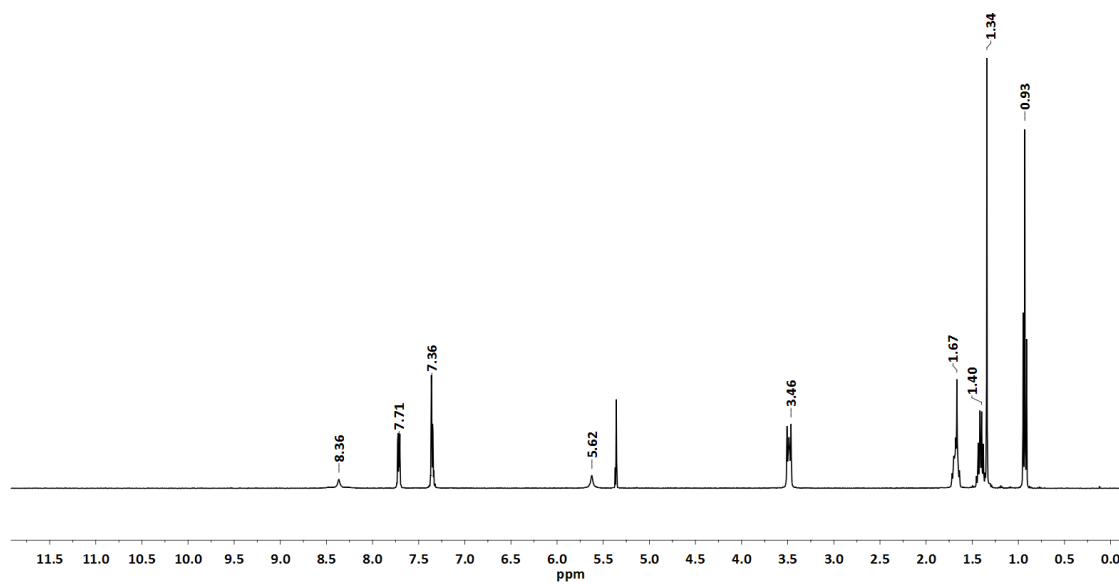


Figura A.1.76. Espectro de ^1H -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **5a**.

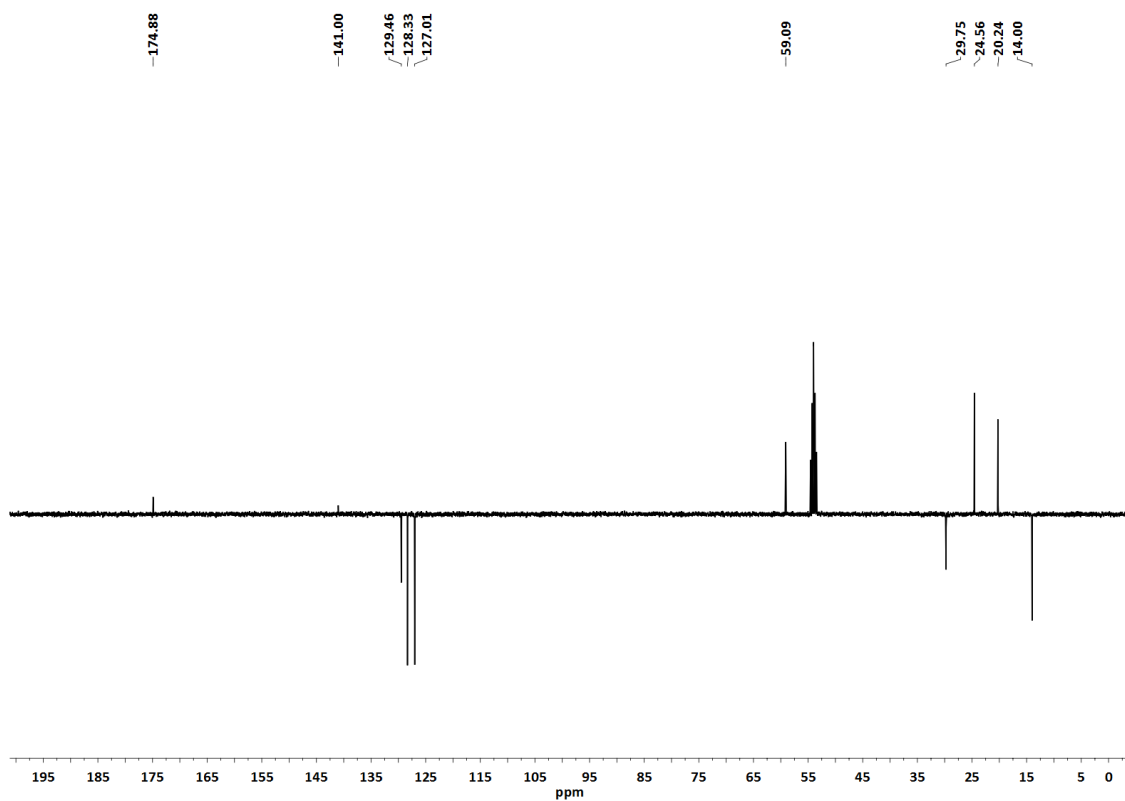


Figura A.1.77. Espectro de ^{13}C -RMN (APT) en CD_2Cl_2 del complejo **5a**.

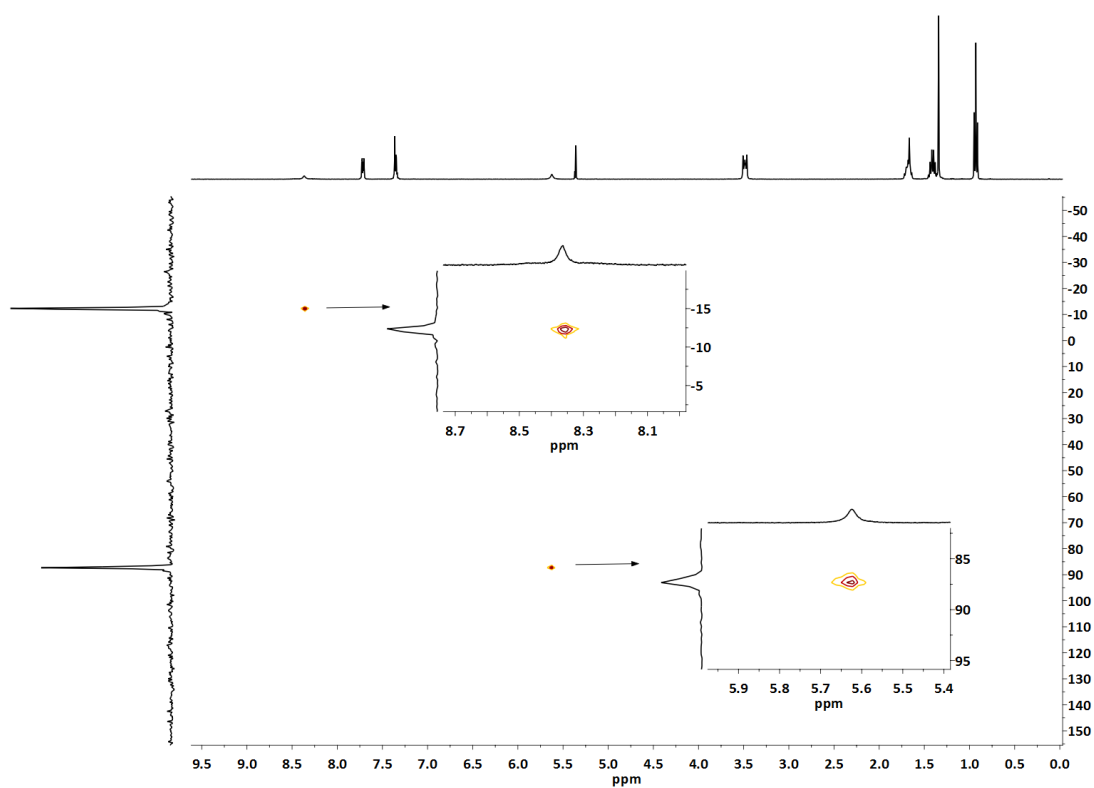


Figura A.1.78. Espectro bidimensional ^1H , ^{15}N -HMQC en CD_2Cl_2 del complejo **5a**.

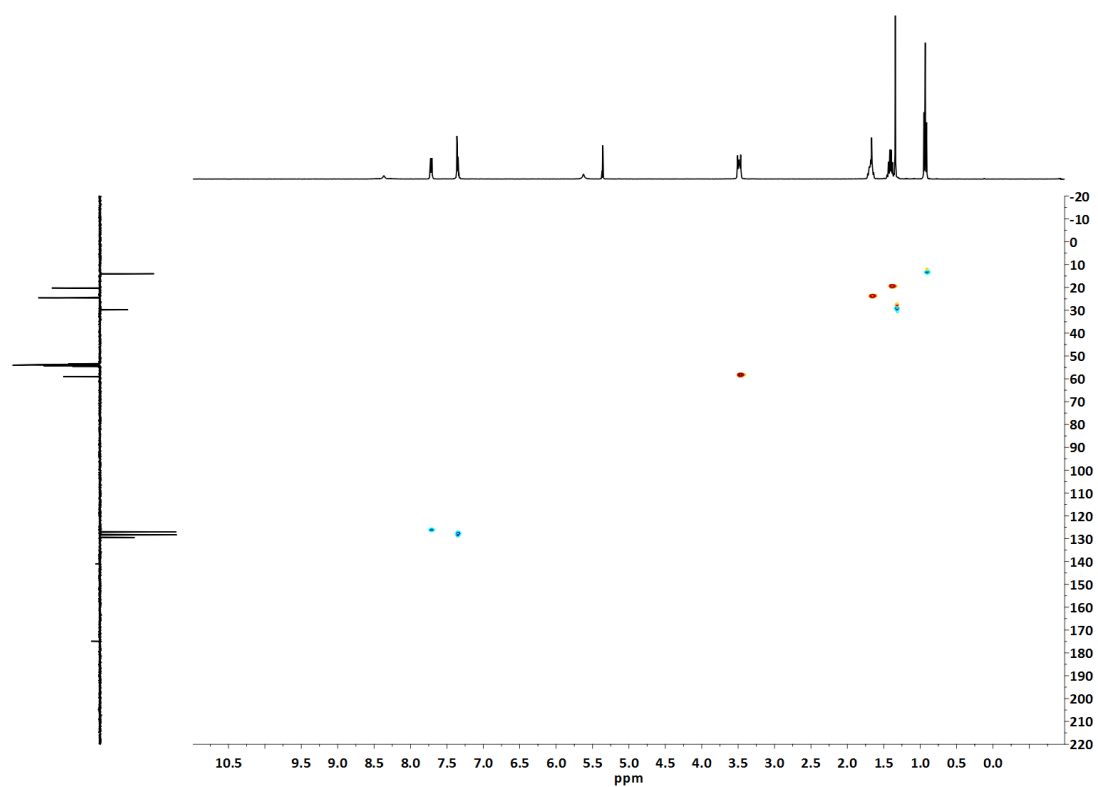


Figura A.1.79. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HSQC en CD_2Cl_2 del complejo **5a**

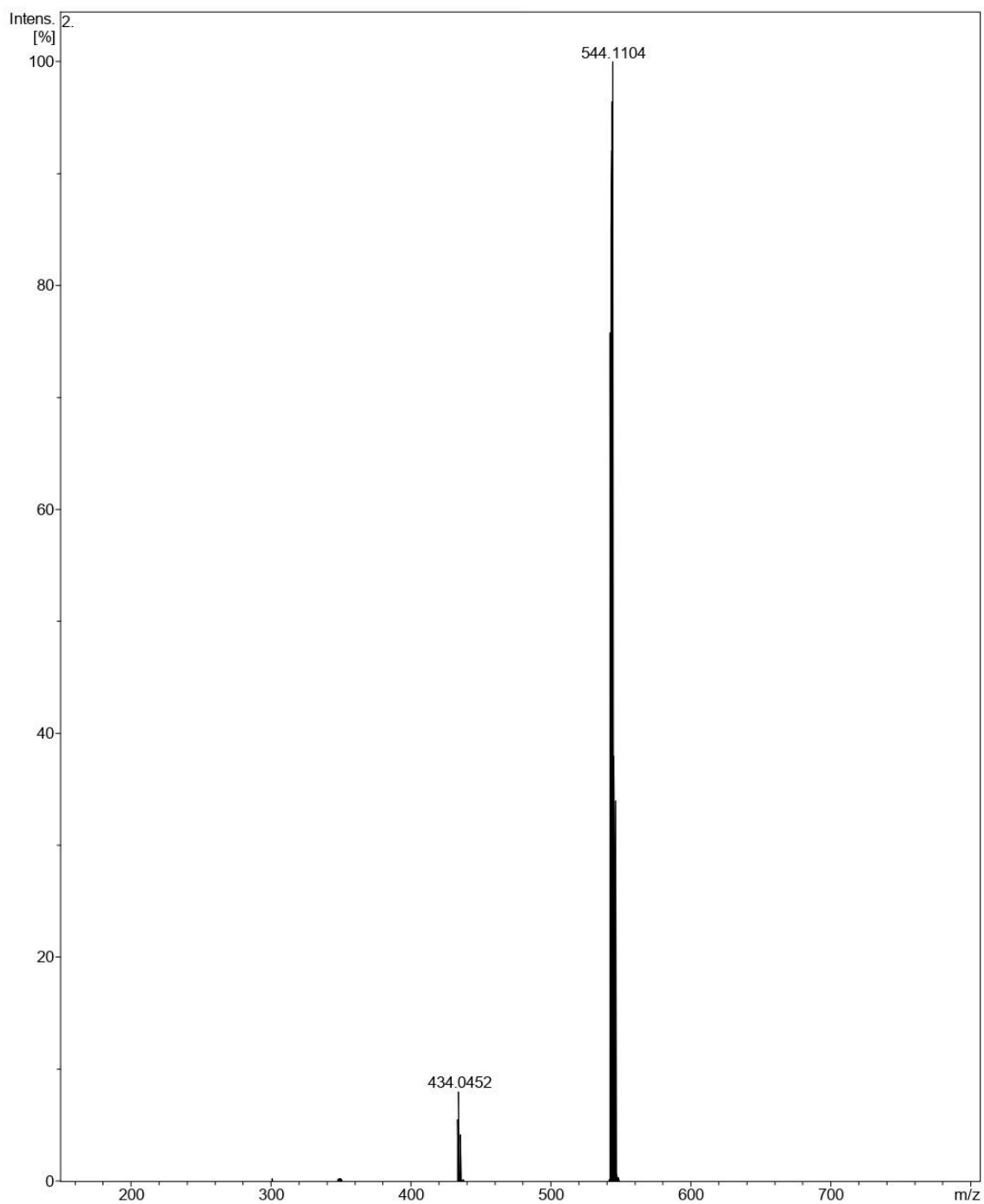


Figura A.1.80. Espectro de MS (HRMS -) en CD_2Cl_2 del complejo **5a**.

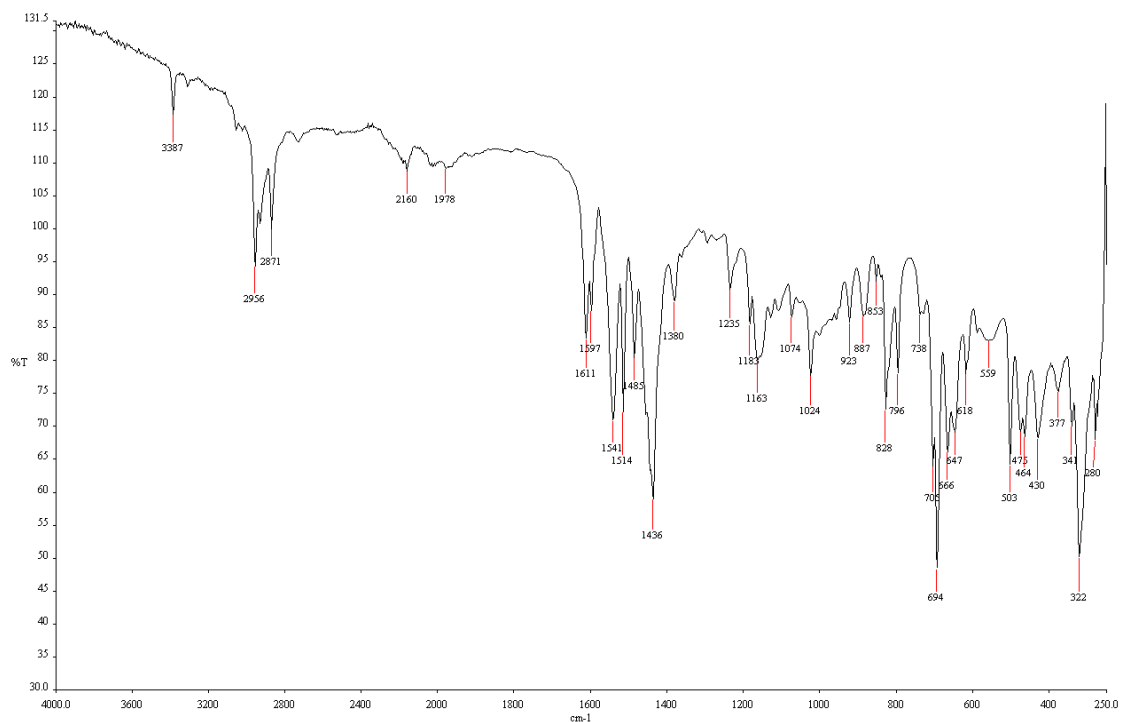


Figura A.1.81. Espectro de IR del complejo **5b**.

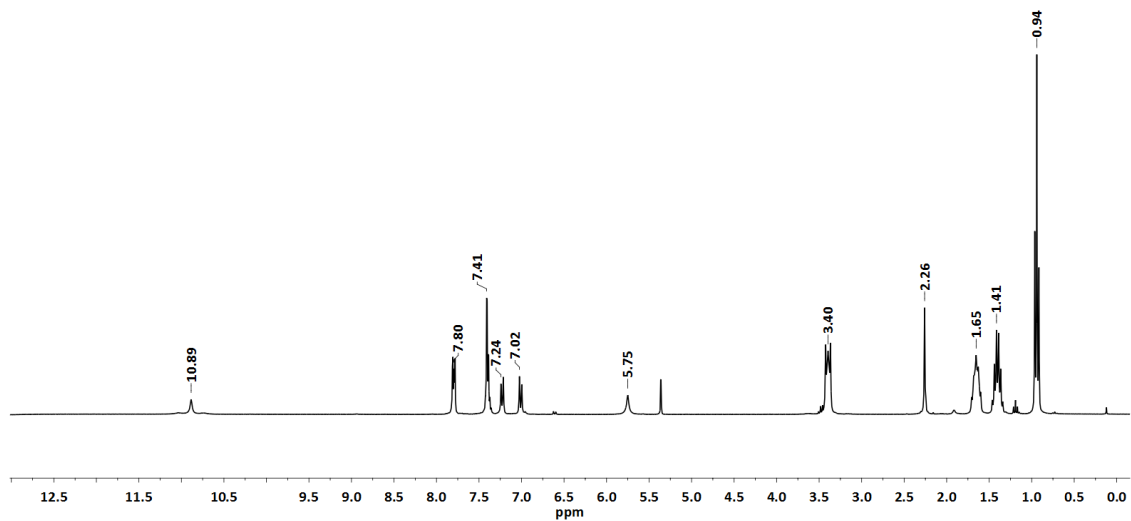


Figura A.1.82. Espectro de ^1H -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **5b**.

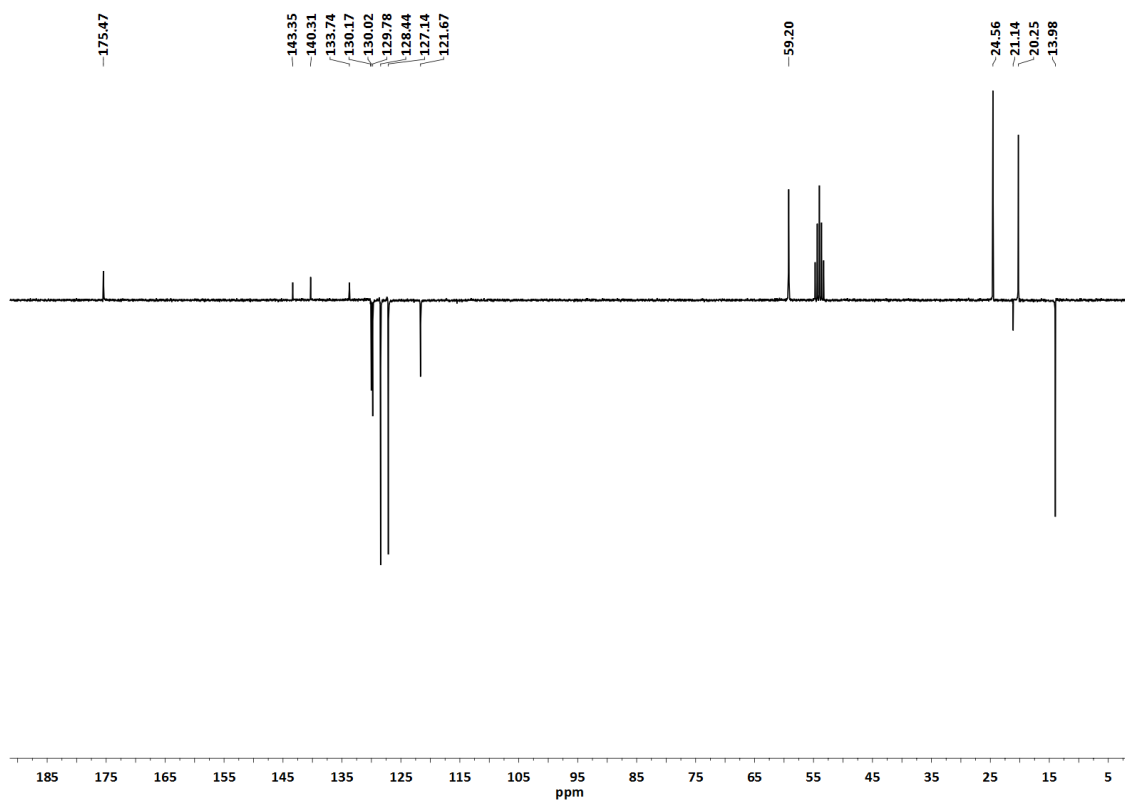


Figura A.1.93. Espectro de ^{13}C -RMN (APT) en CD_2Cl_2 del complejo **5b**.

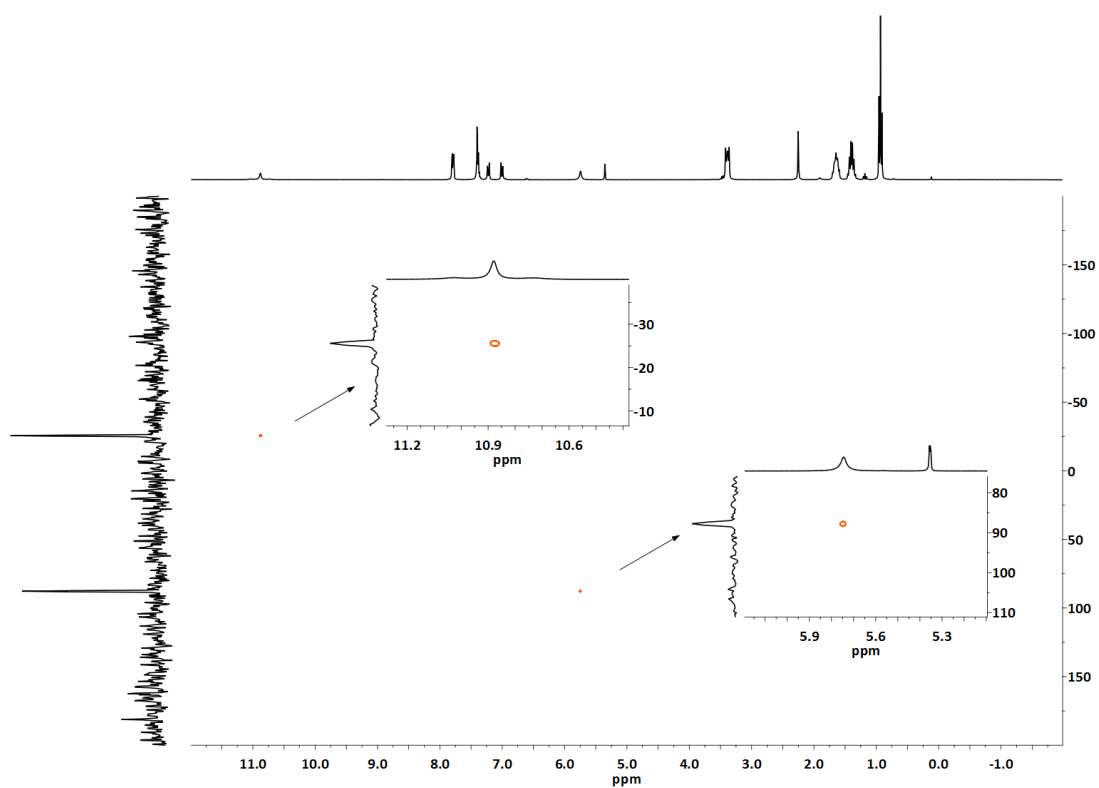


Figura A.1.84. Espectro bidimensional ^1H , ^{15}N -HMQC en CD_2Cl_2 del complejo **5b**.

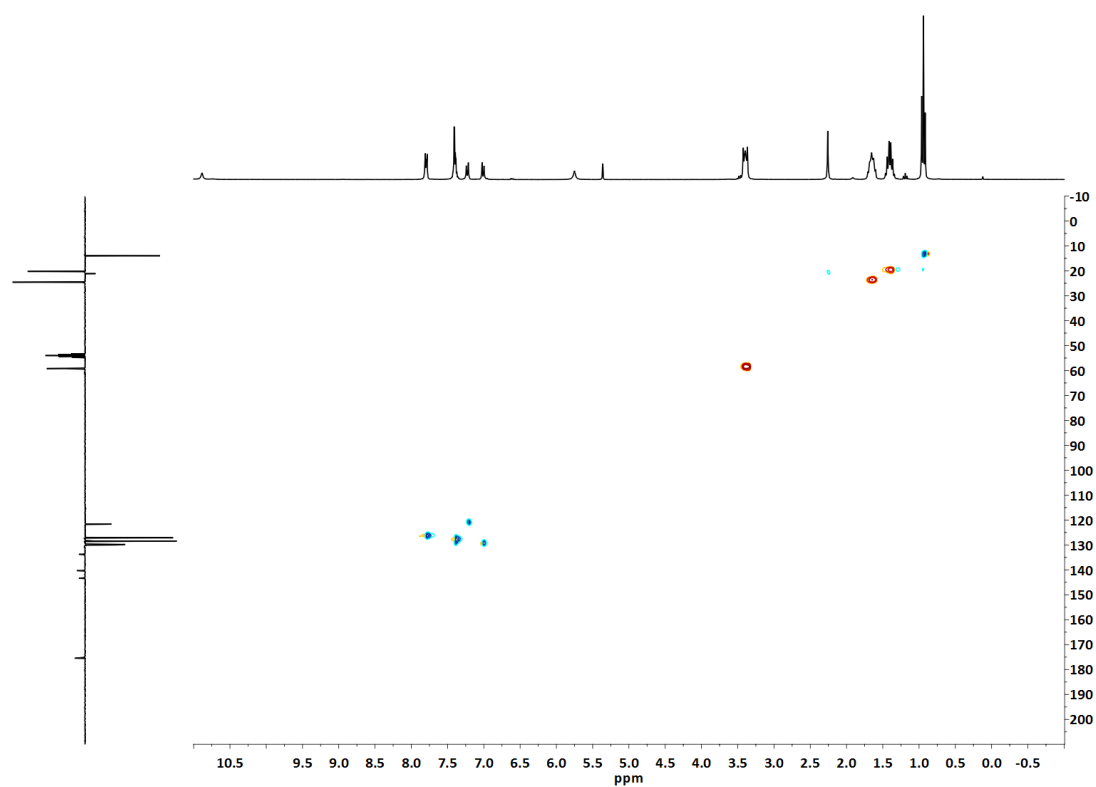


Figura A.1.85. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HSQC en CD_2Cl_2 del complejo **5b**.

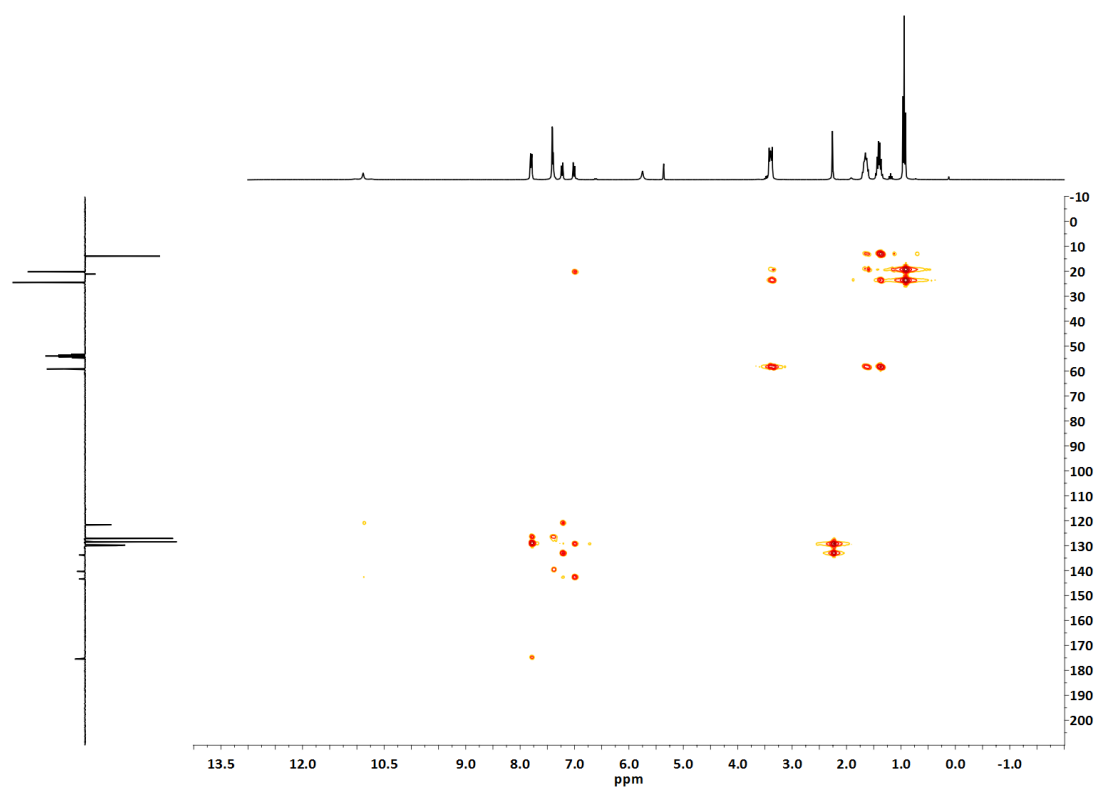


Figura A.1.86. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HMBC en CD_2Cl_2 del complejo **5b**.

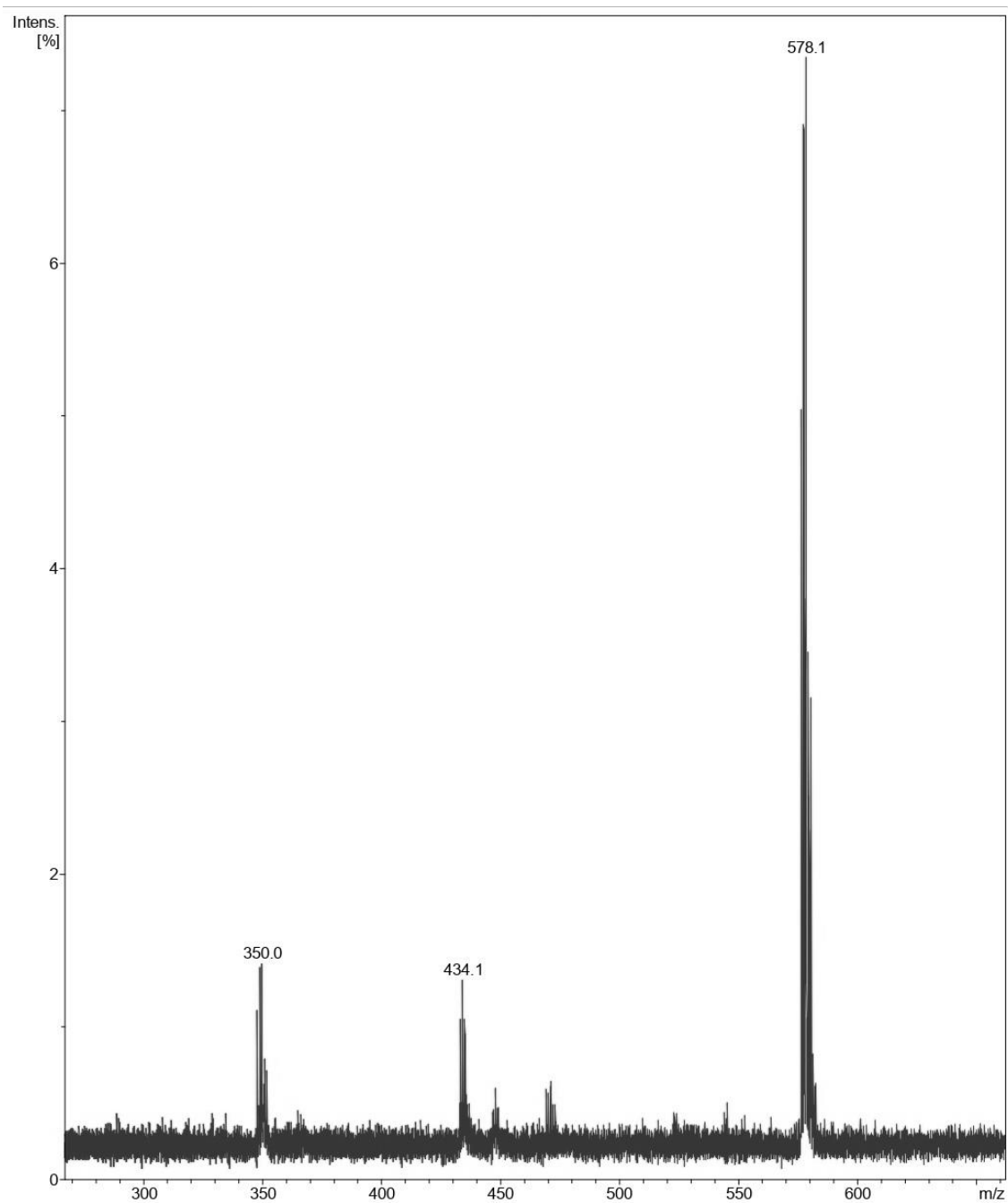


Figura A.1.87. Espectro de MS (HRMS -) en CD_2Cl_2 del complejo **5b**.

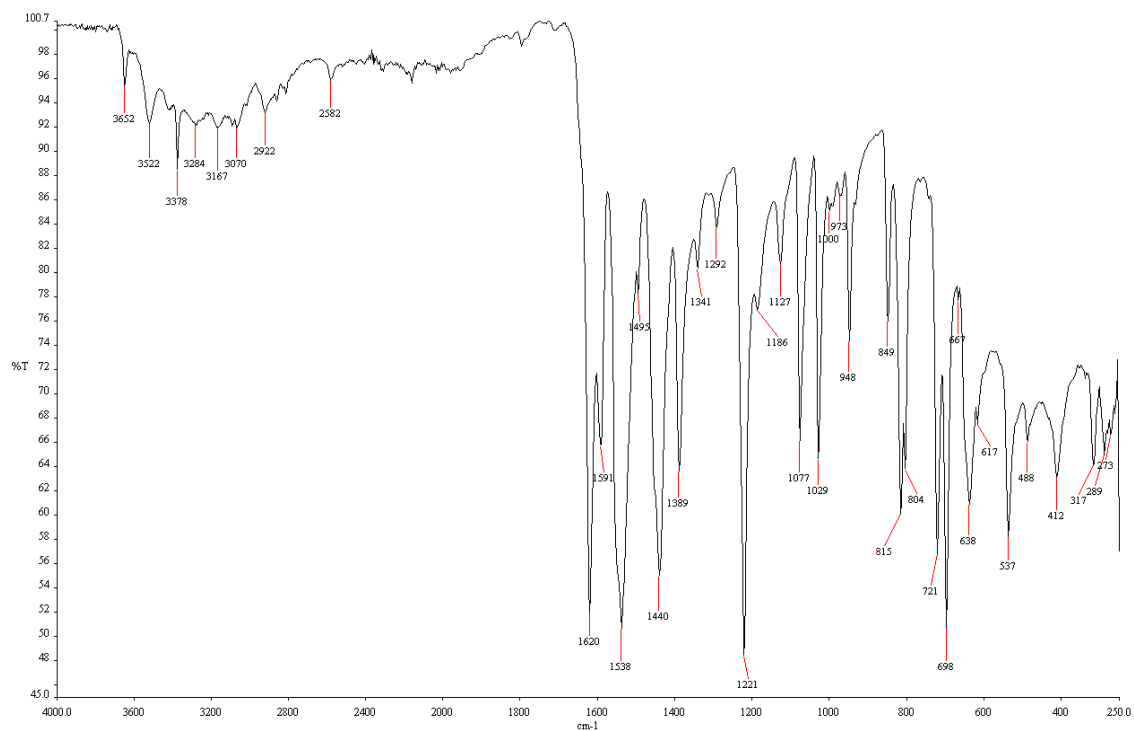


Figura A.1.88. Espectro de IR del complejo **6a**.

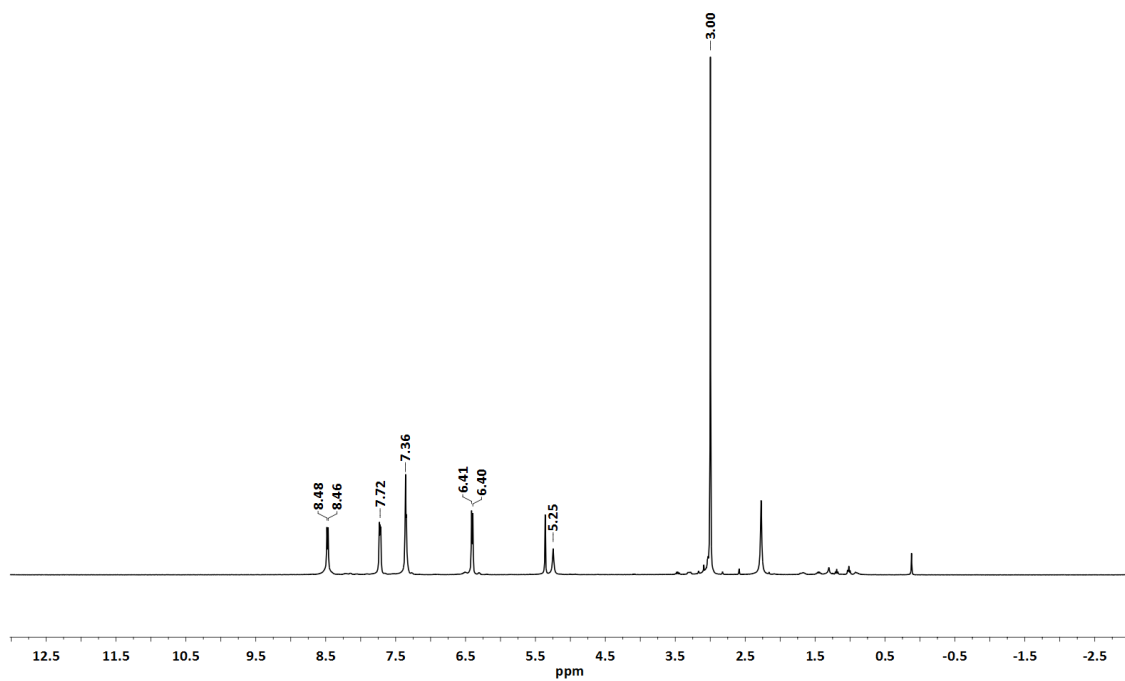


Figura A.1.89. Espectro de ¹H-RMN en CD₂Cl₂ del complejo **6a**.

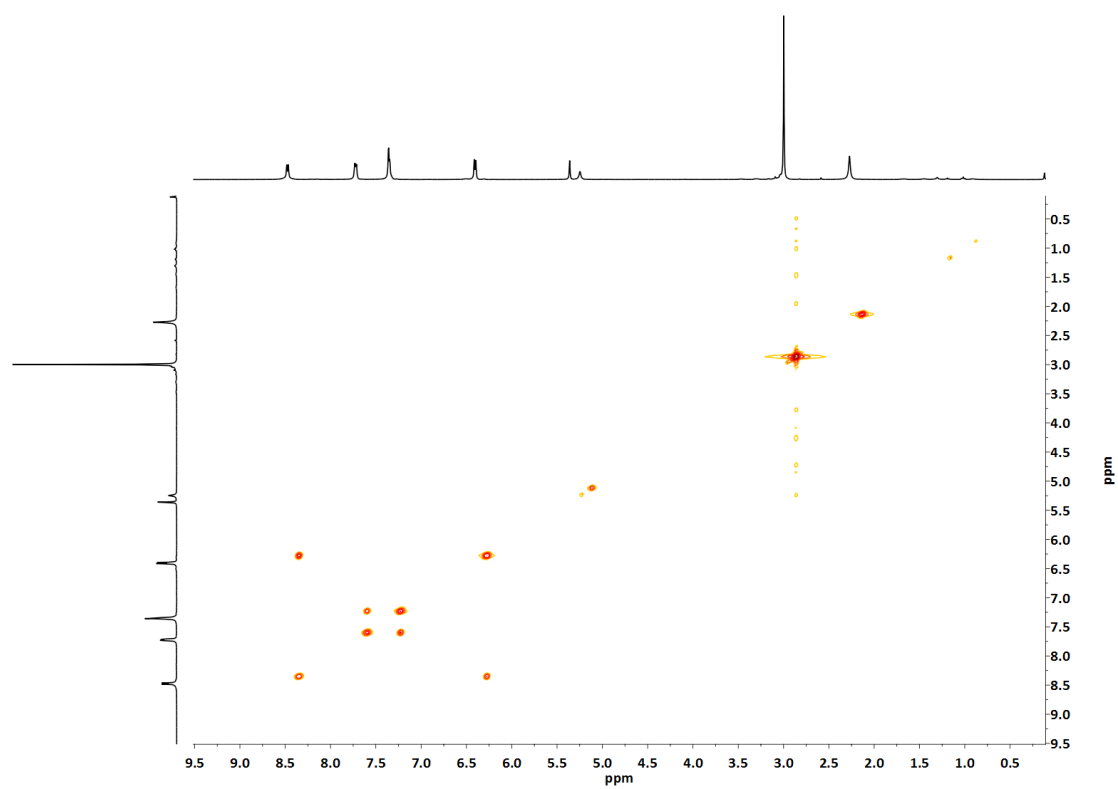


Figura A.1.90. Espectro bidimensional ^1H , ^1H -COSY en CD_2Cl_2 del complejo **6a**.

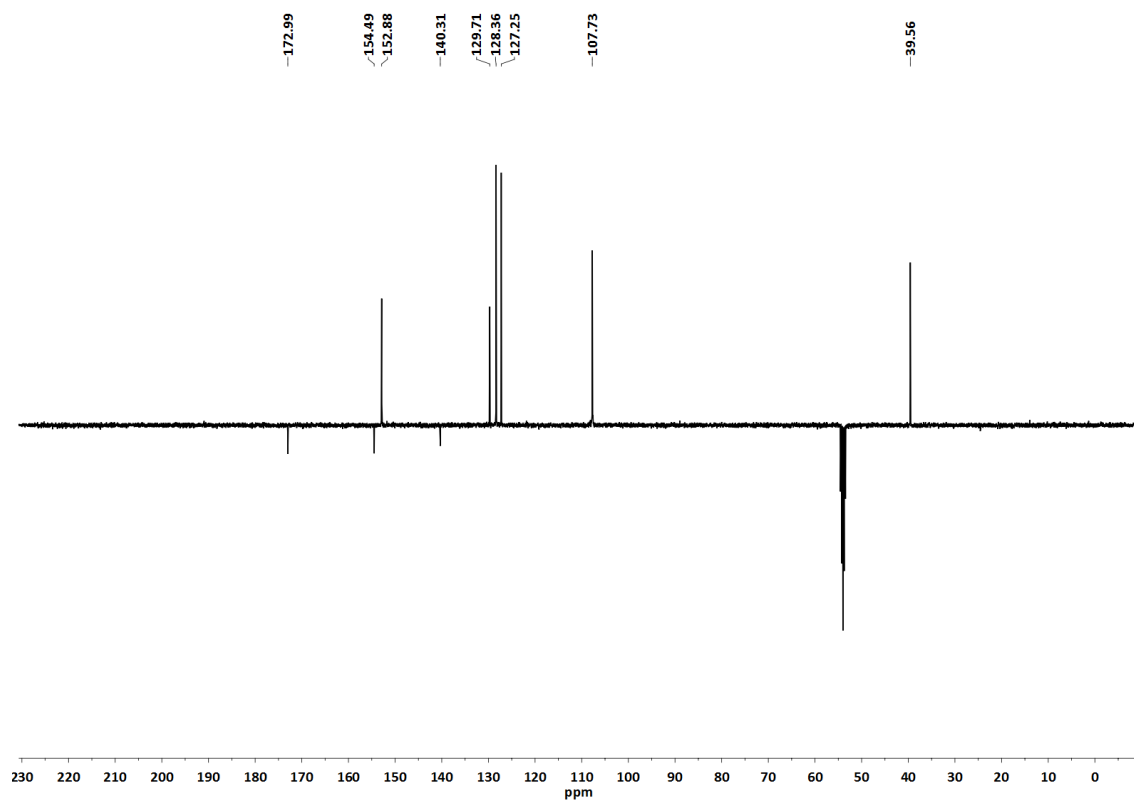


Figura A.1.91. Espectro de ^{13}C -RMN (APT) en CD_2Cl_2 del complejo **6a**.

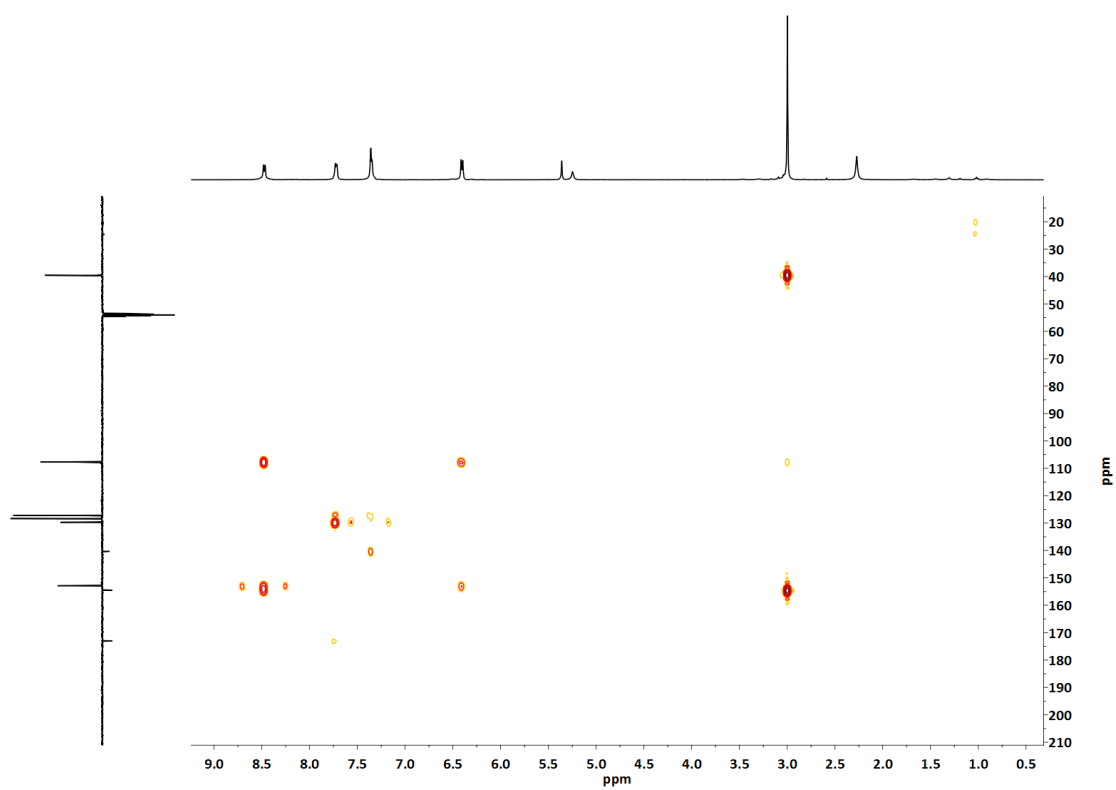


Figura A.1.92. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HMBC en CD_2Cl_2 del complejo **6a**.

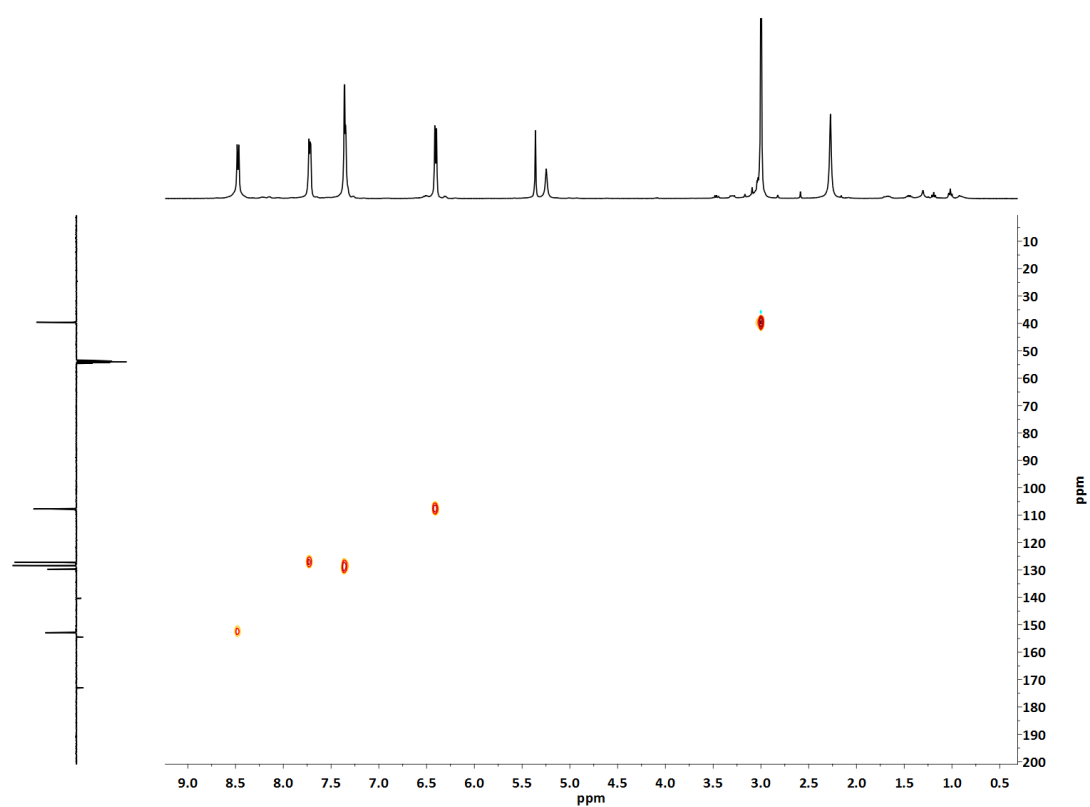


Figura A.1.93. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HSQC en CD_2Cl_2 del complejo **6a**.

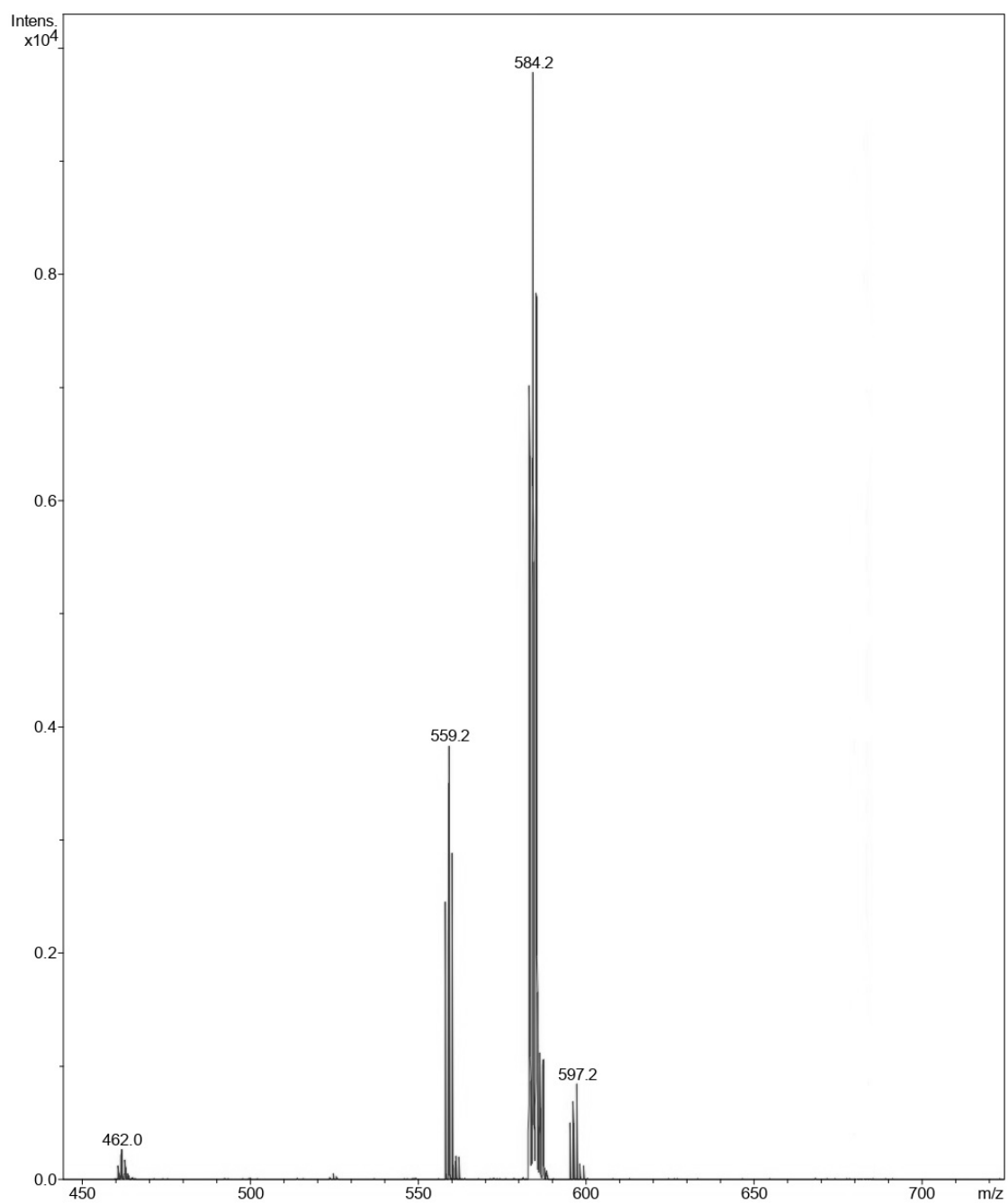


Figura A.1.94. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **6a**.

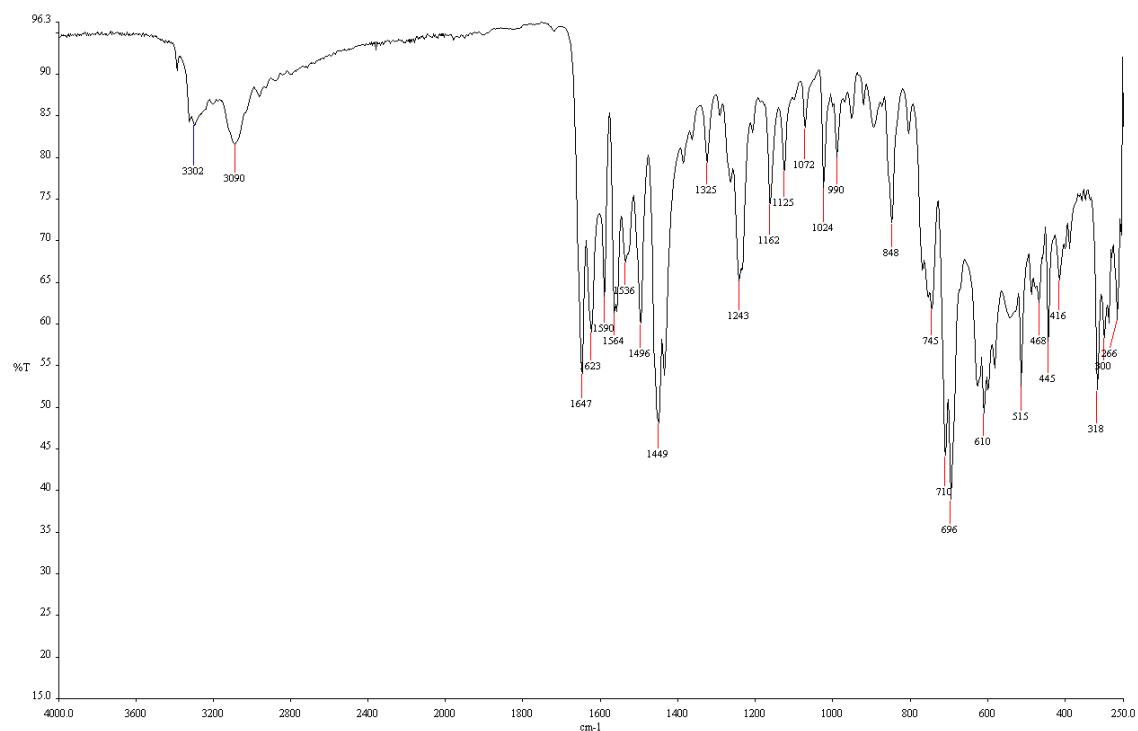


Figura A.1.95. Espectro de IR del complejo **6b**.

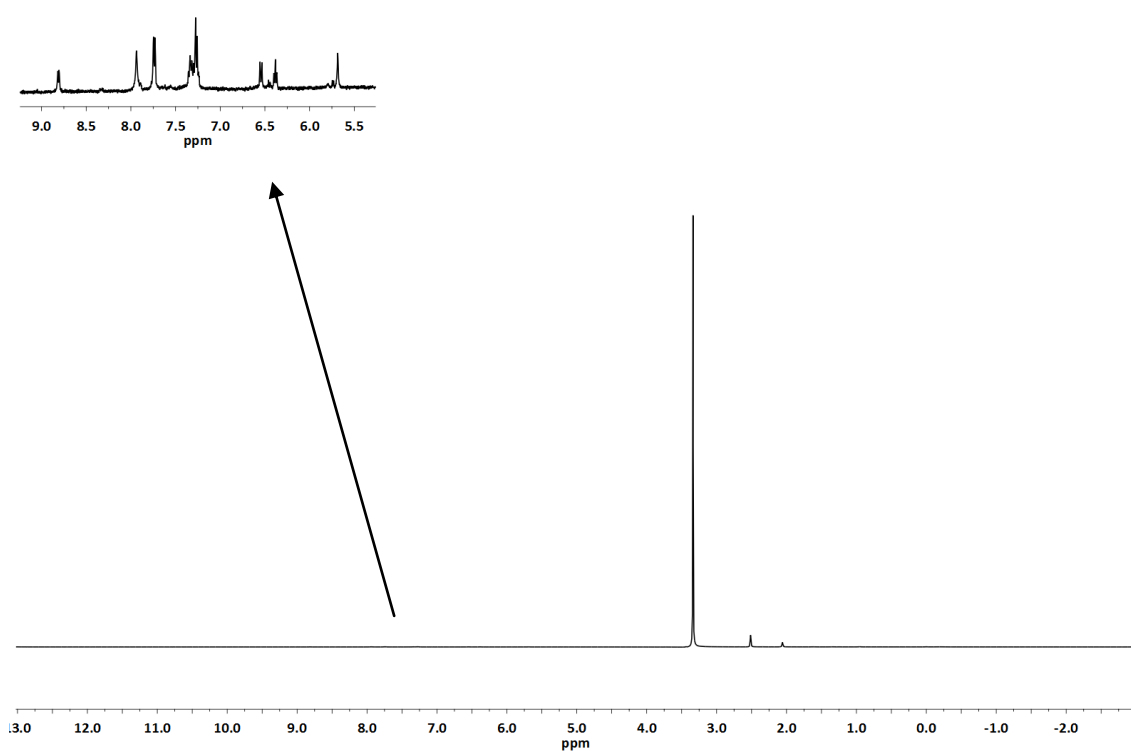


Figura A.1.96. Espectro de ¹H-RMN en DMSO del complejo **6b**.

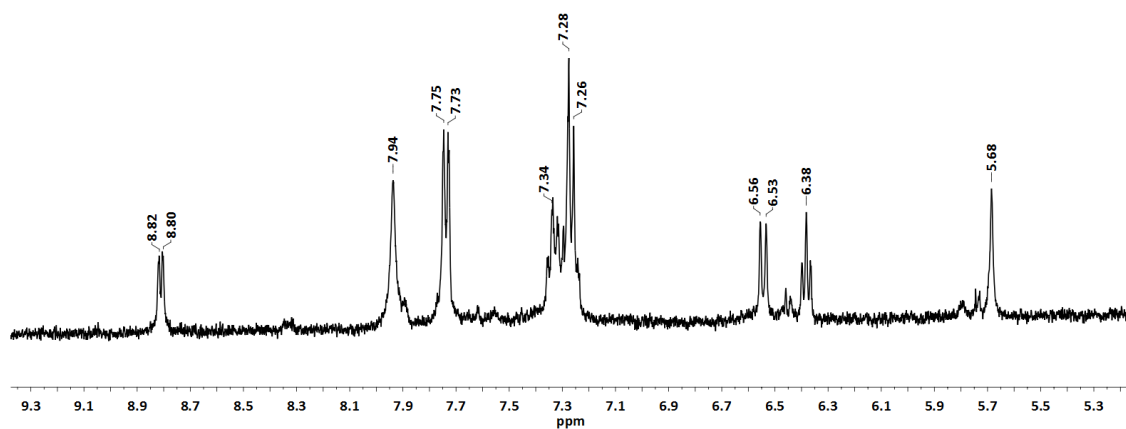


Figura A.1.97. Espectro ampliado de ^1H -RMN en DMSO del complejo **6b**.

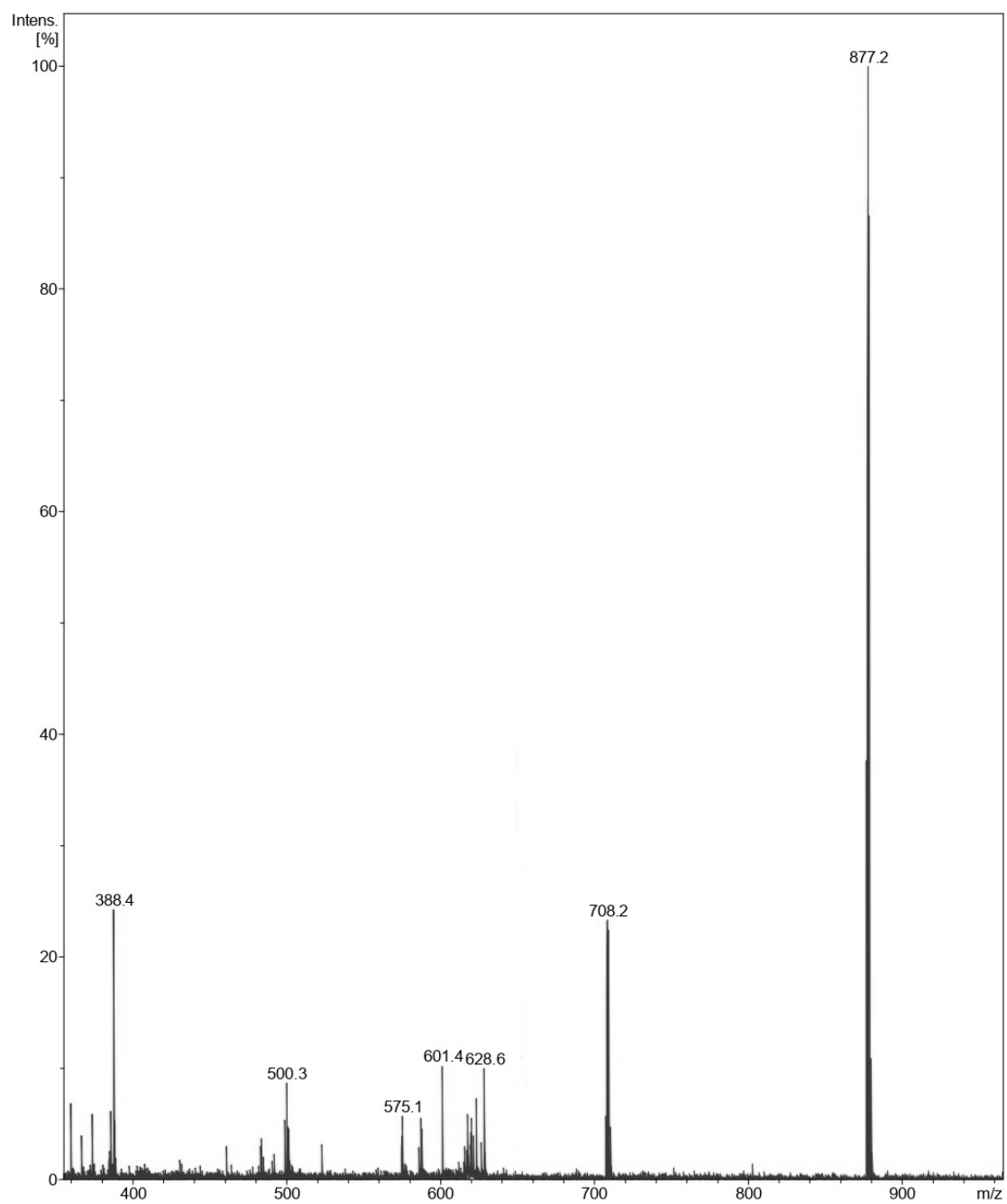


Figura A.1.98. Espectro de MS (MALDI+) en DMSO del complejo **6b**.

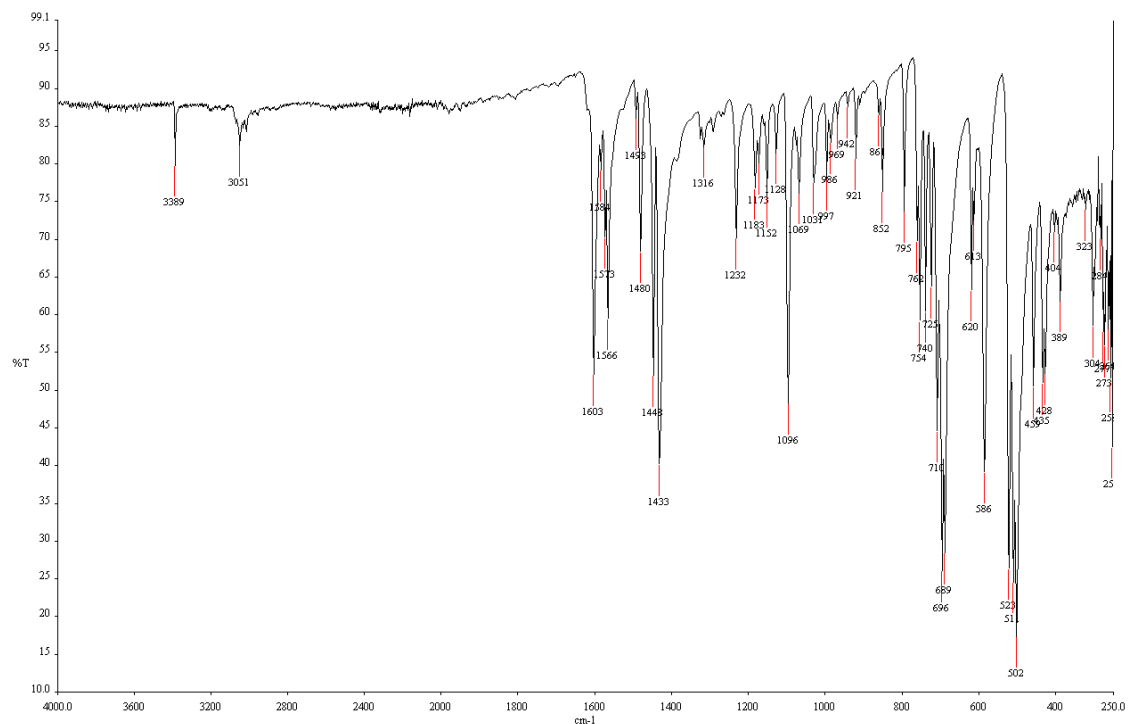


Figura A.1.99. Espectro de IR del complejo **7a**.

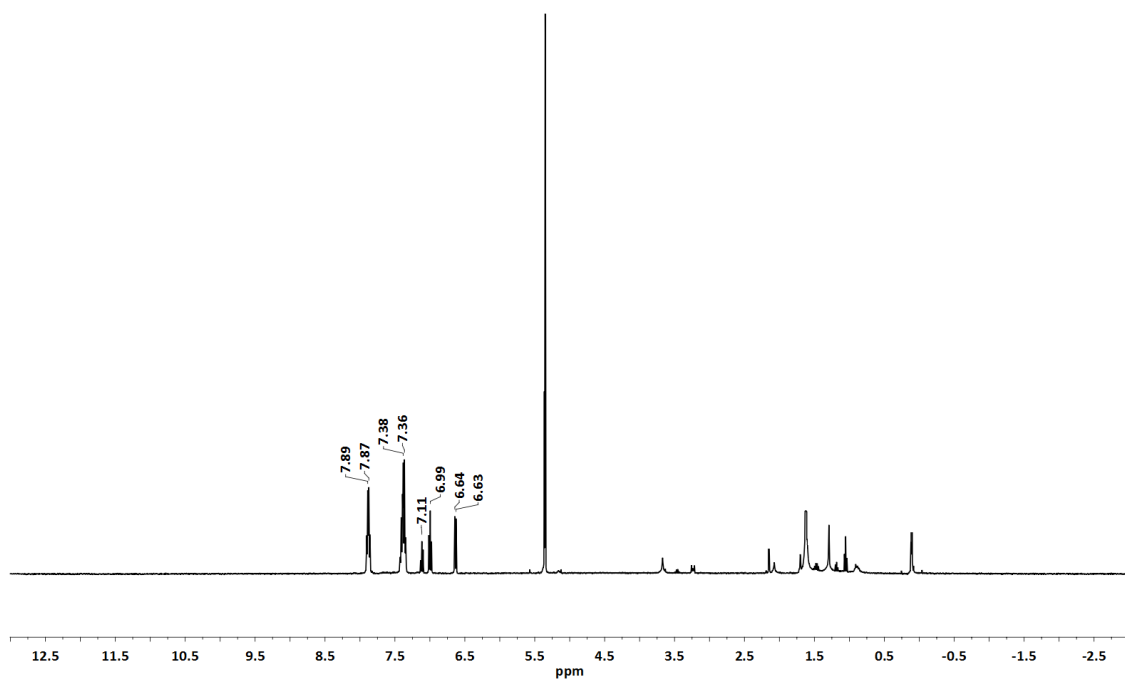


Figura A.1.100. Espectro de ¹H-RMN en CD₂Cl₂ del complejo **7a**.

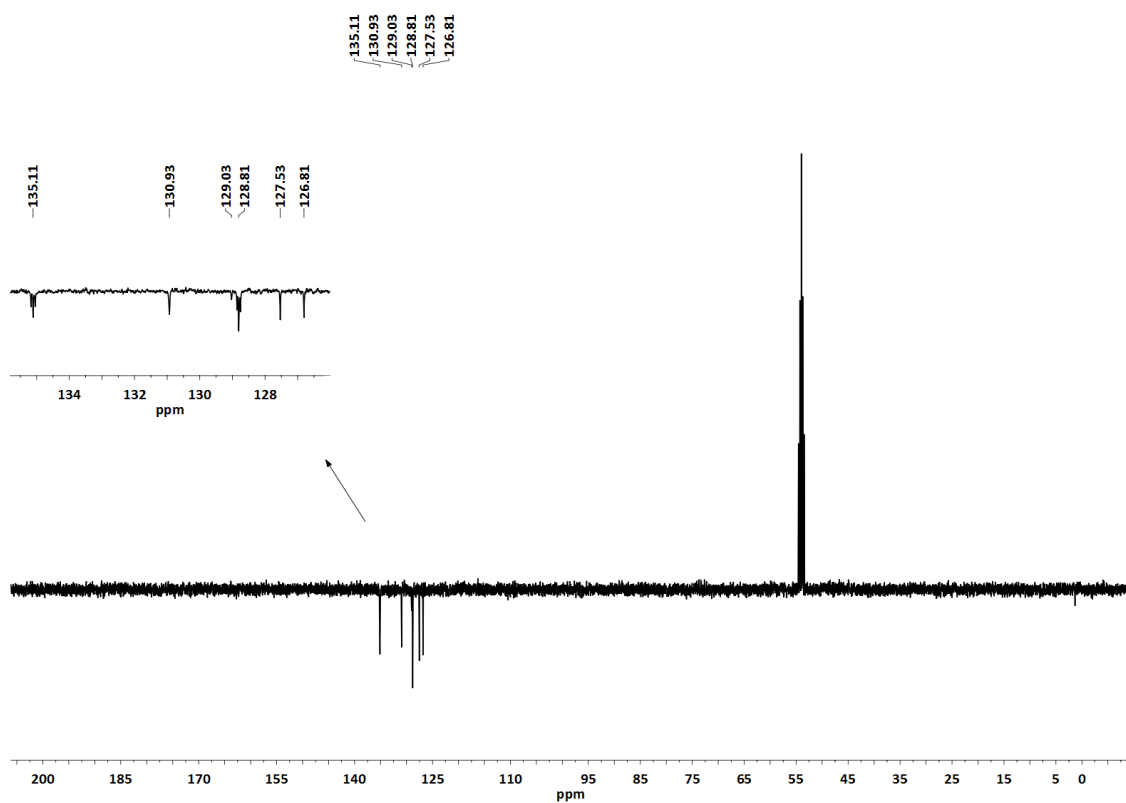


Figura A.1.101. Espectro de ^{13}C -RMN (APT) en CD_2Cl_2 del complejo **7a**.

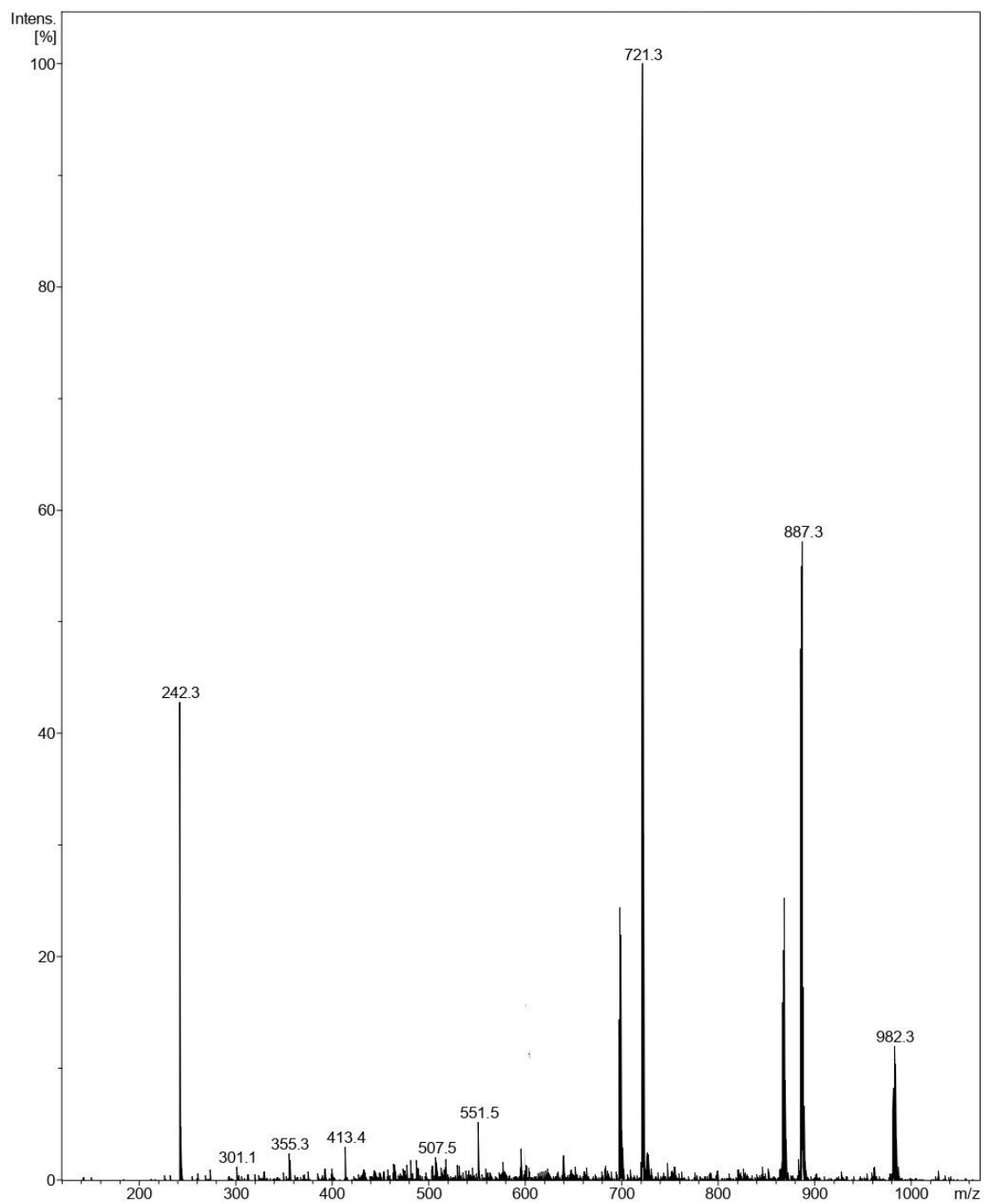


Figura A.1.102. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **7a**.

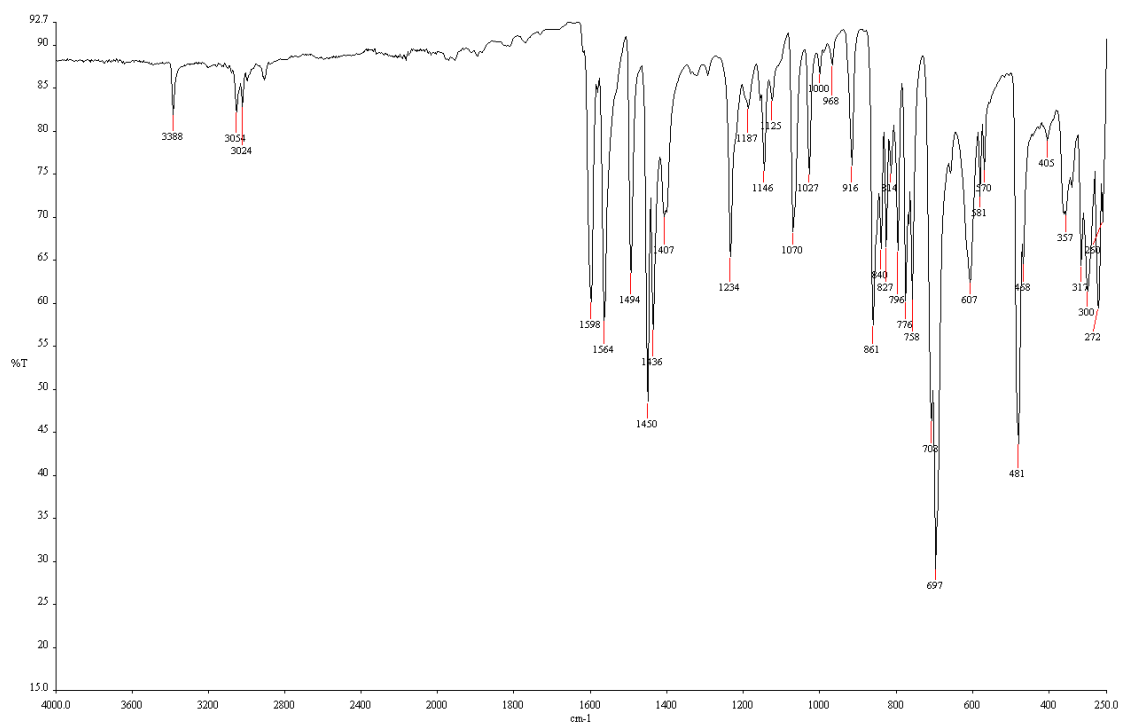


Figura A.1.103. Espectro de IR del complejo **7b**.

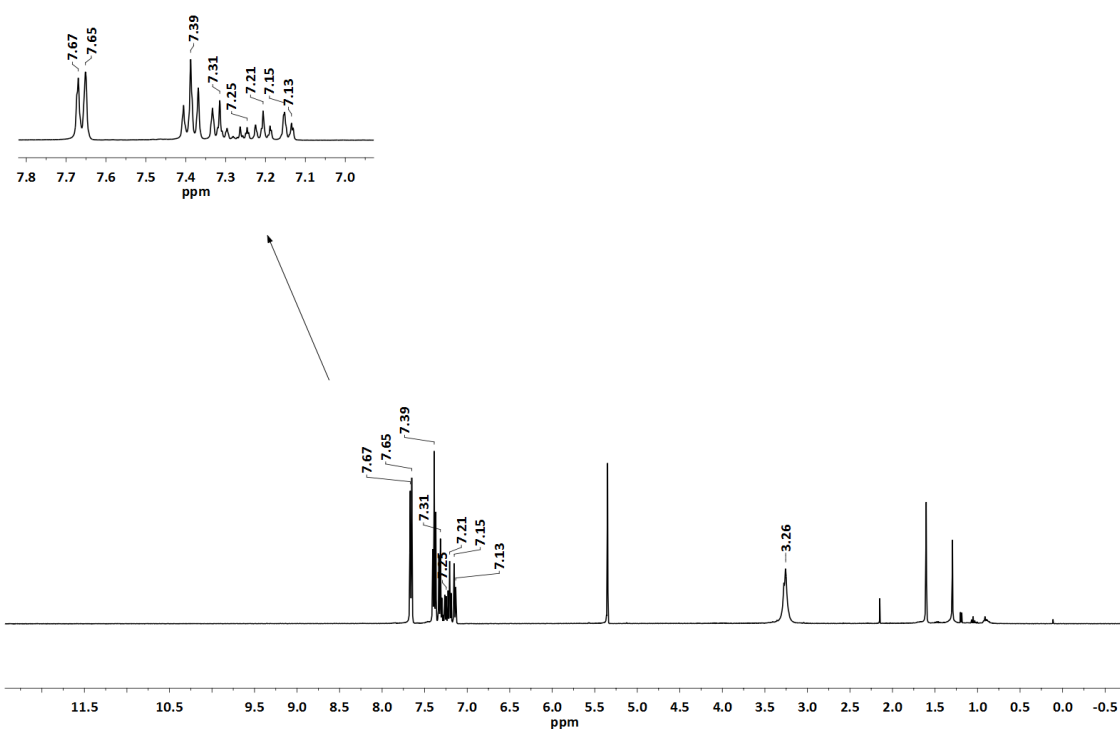


Figura A.1.104. Espectro de ^1H -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **7b**.

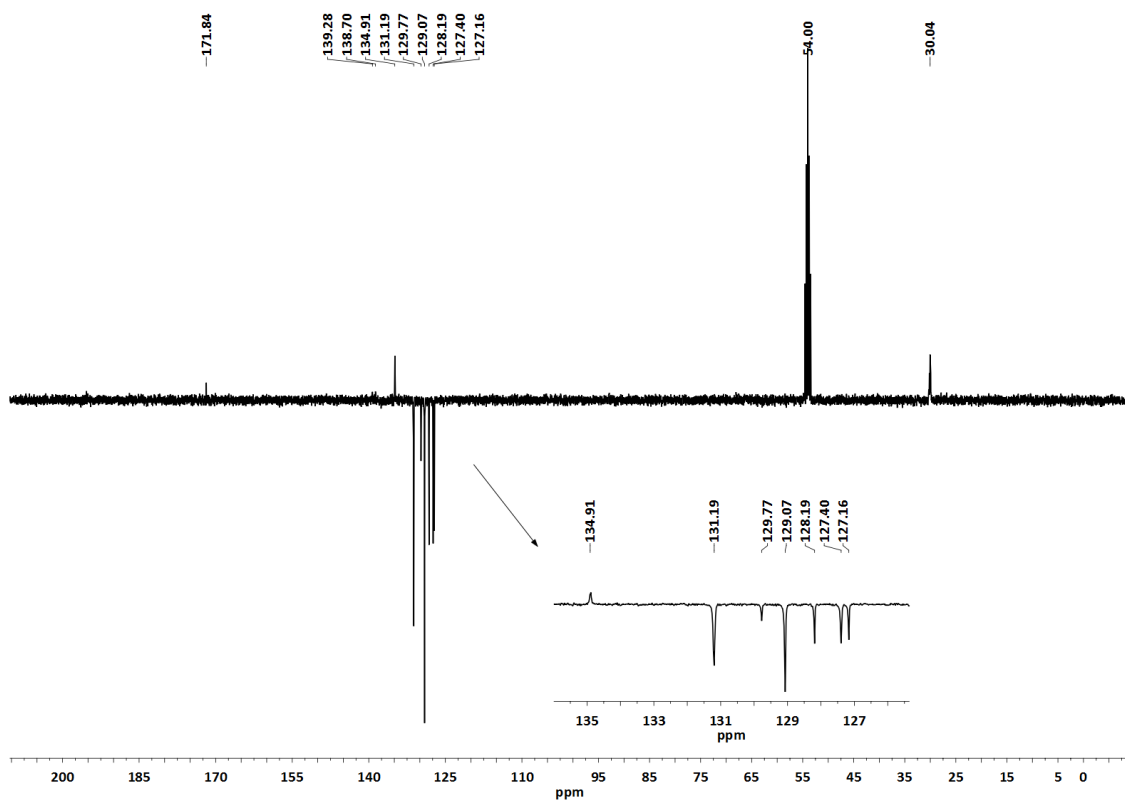


Figura A.1.105. Espectro de ^{13}C -RMN (APT) en CD_2Cl_2 del complejo **7b**.

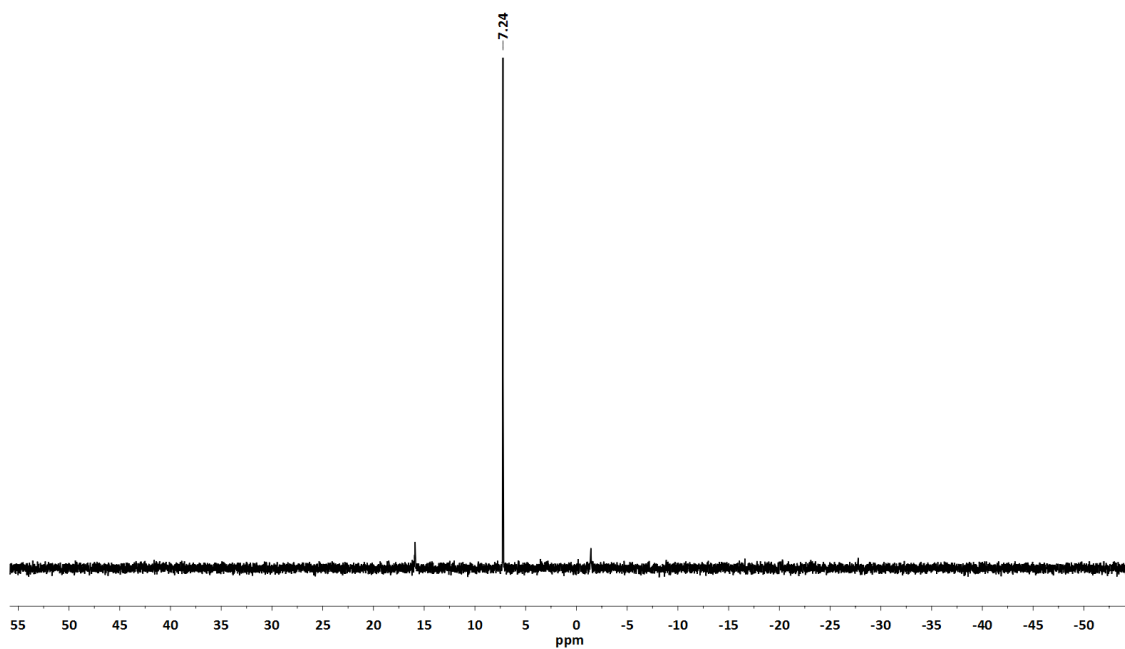


Figura A.1.106. Espectro de ^{31}P -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **7b**.

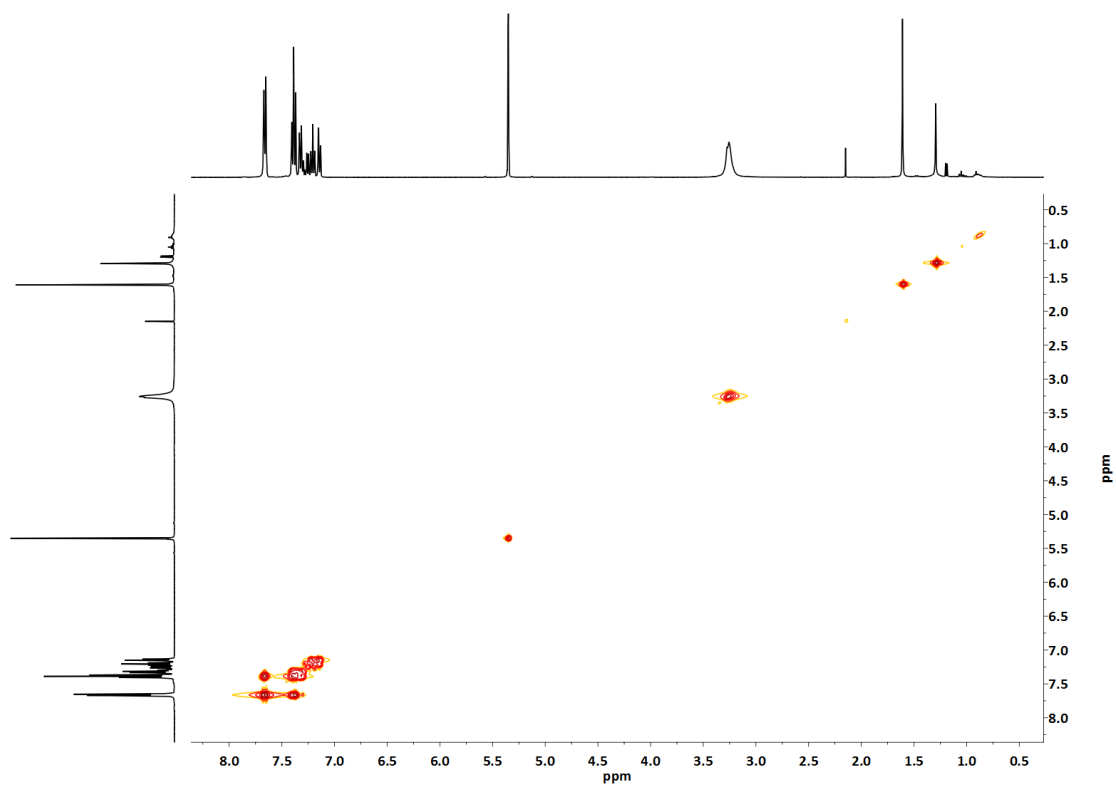


Figura A.1.107. Espectro bidimensional ^1H , ^1H -COSY en CD_2Cl_2 del complejo **7b**.

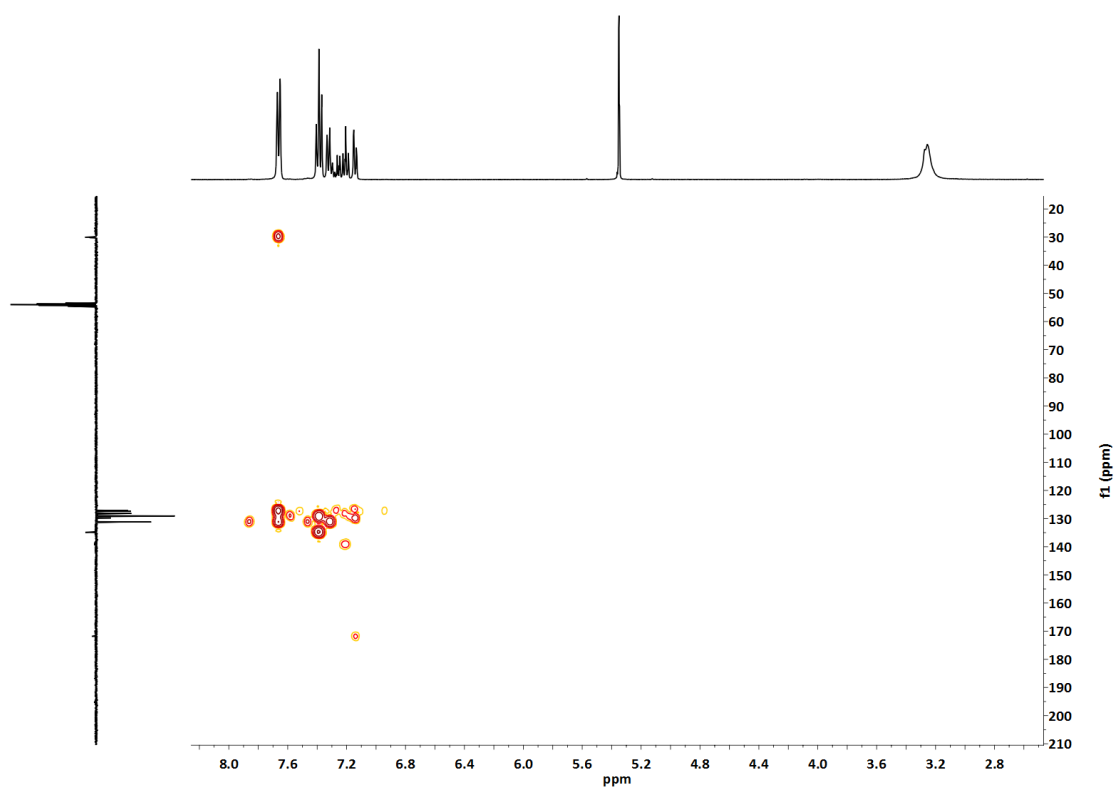


Figura A.1.108. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HMB en CD_2Cl_2 del complejo **7b**.

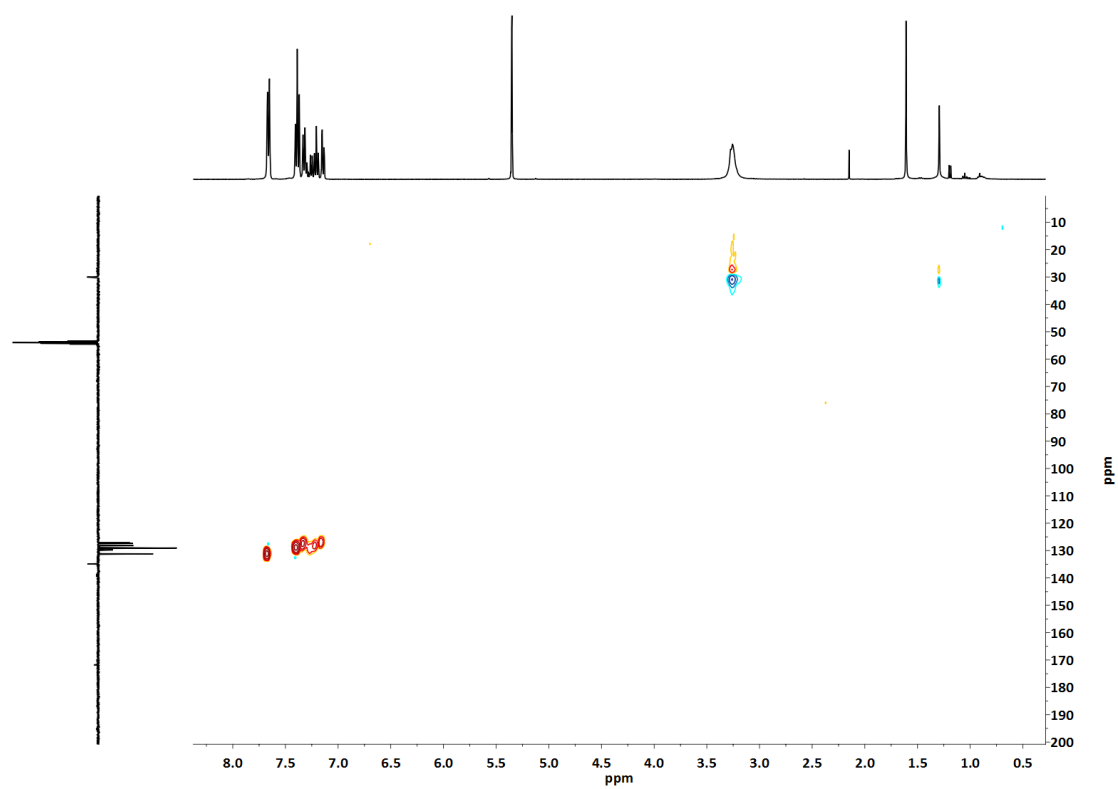


Figura A.1.109. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HSQC en CD_2Cl_2 del complejo **7b**.

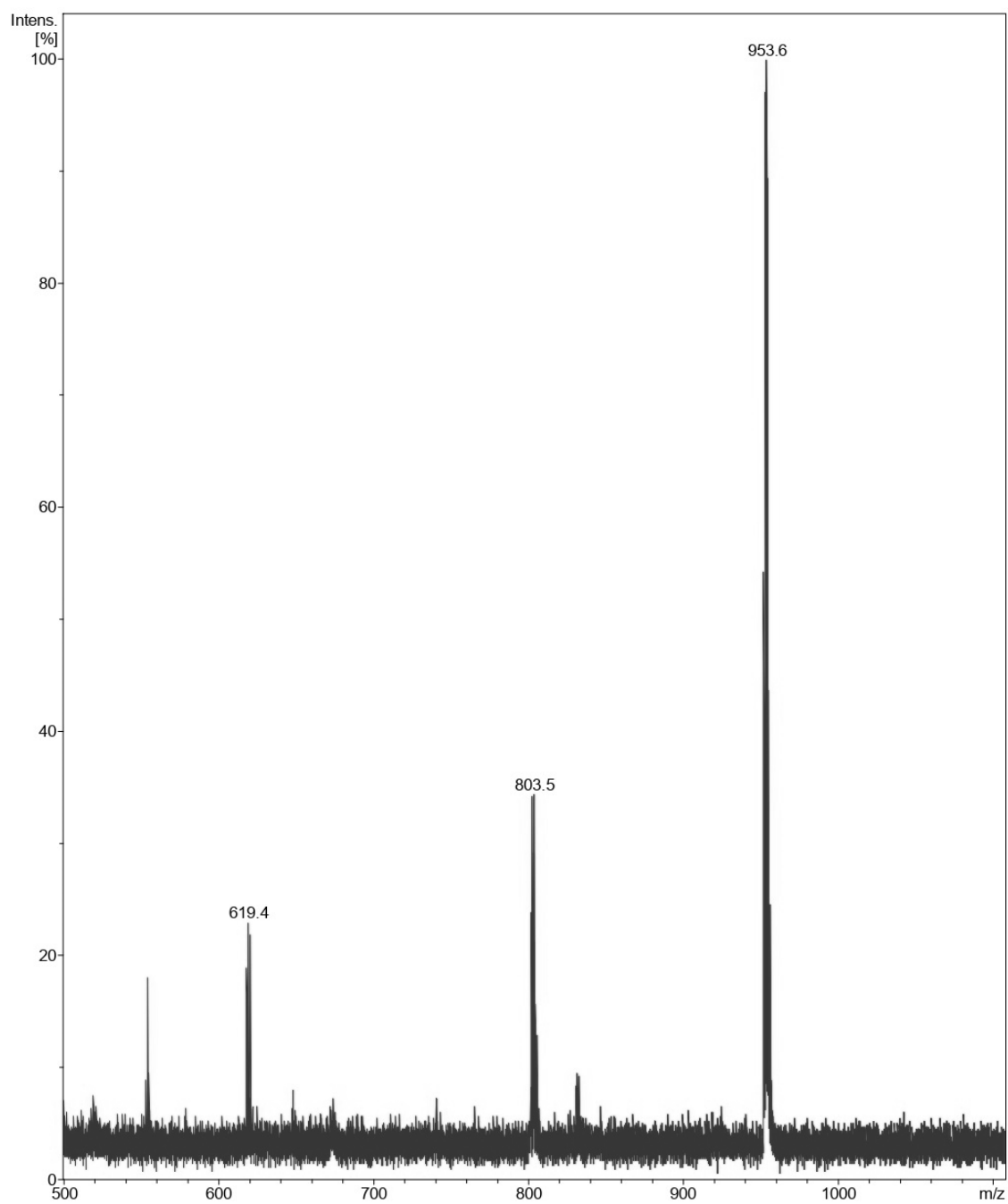


Figura A.1.110. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **7b**.

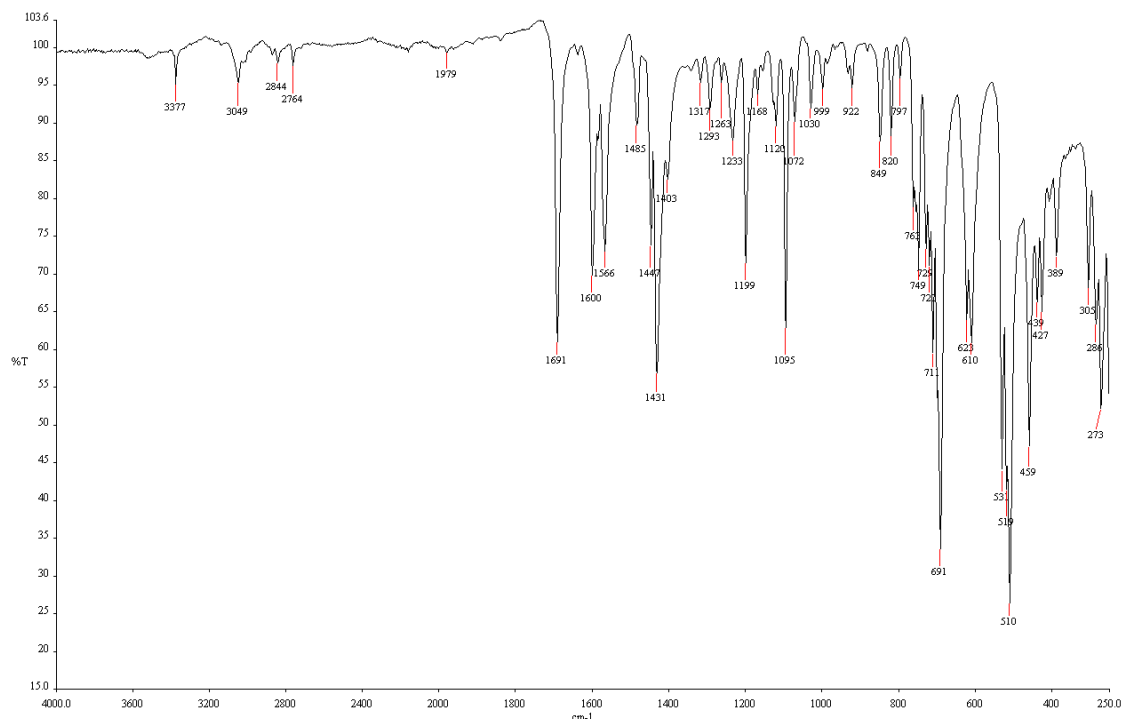


Figura A.1.111. Espectro de IR del complejo **7c**.

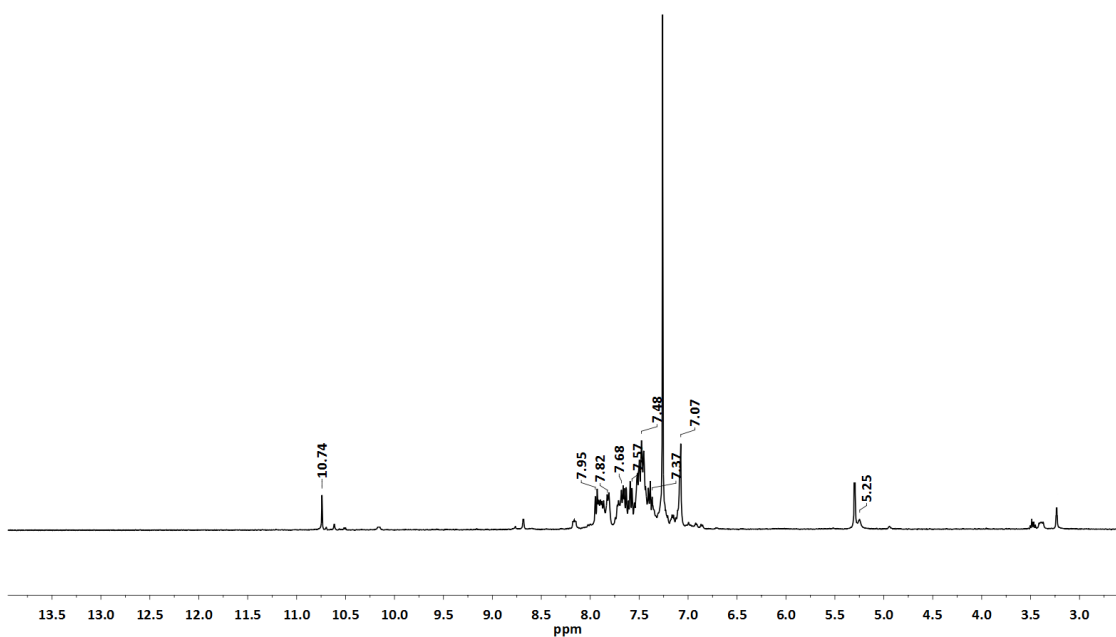


Figura A.1.112. Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ del complejo **7c**.

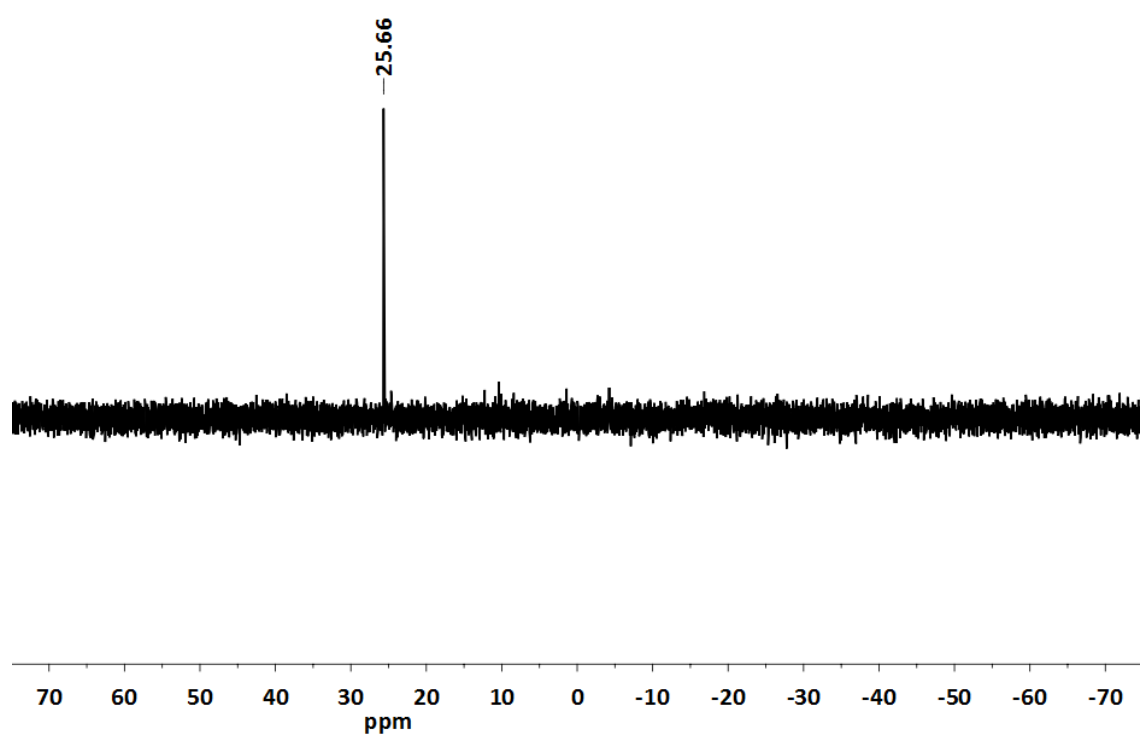


Figura A.1.113. Espectro de ^{31}P -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **7c**.

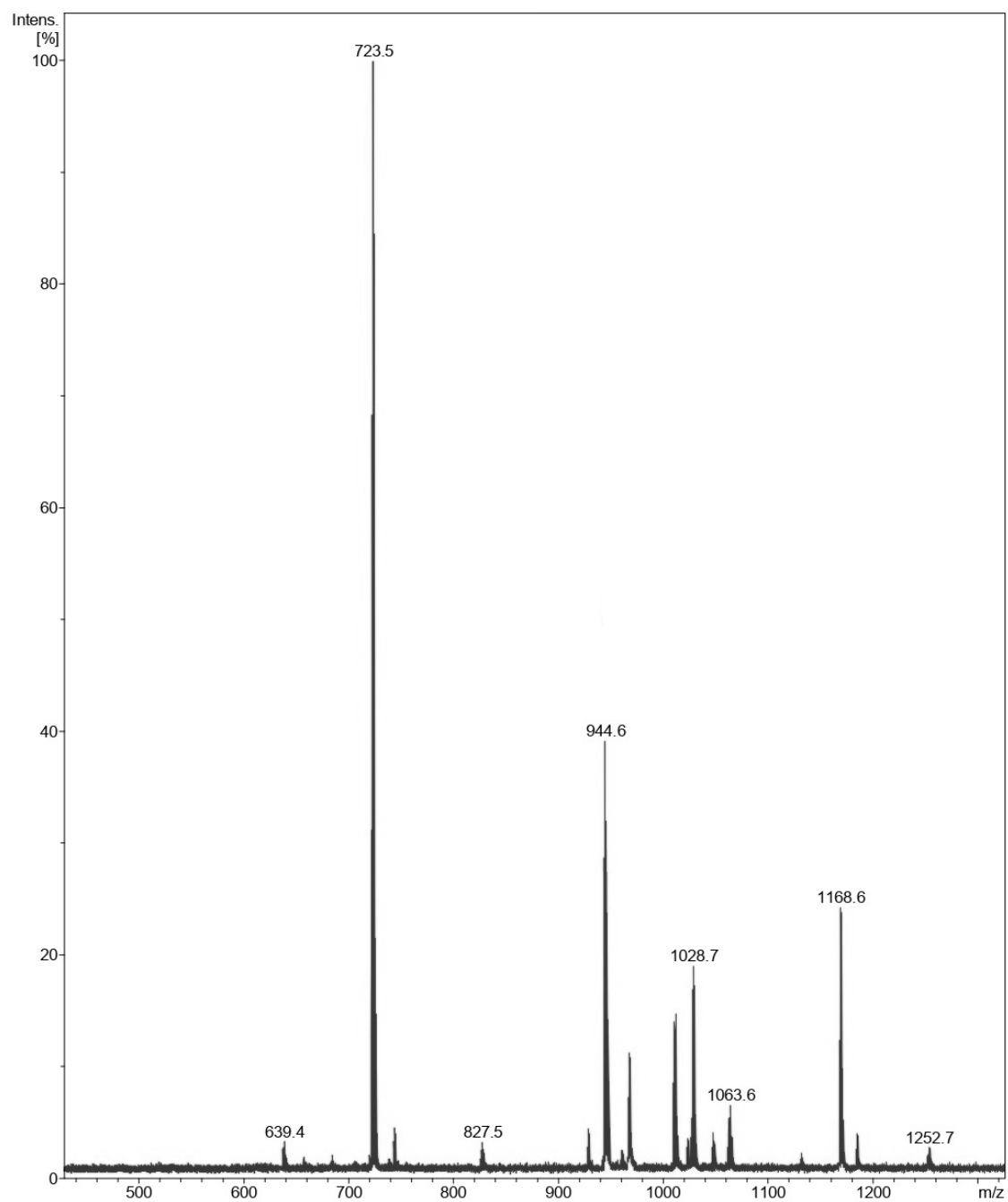


Figura A.1.114. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **7c**.

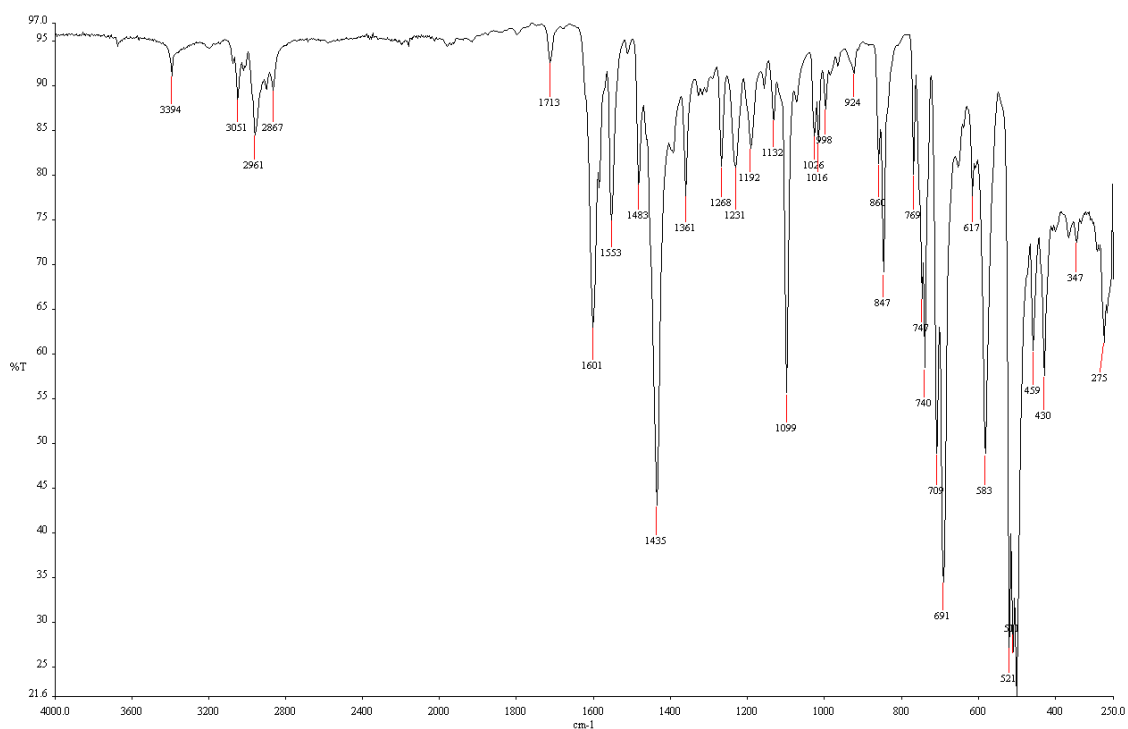


Figura A.1.115. Espectro de IR del complejo **7d**.

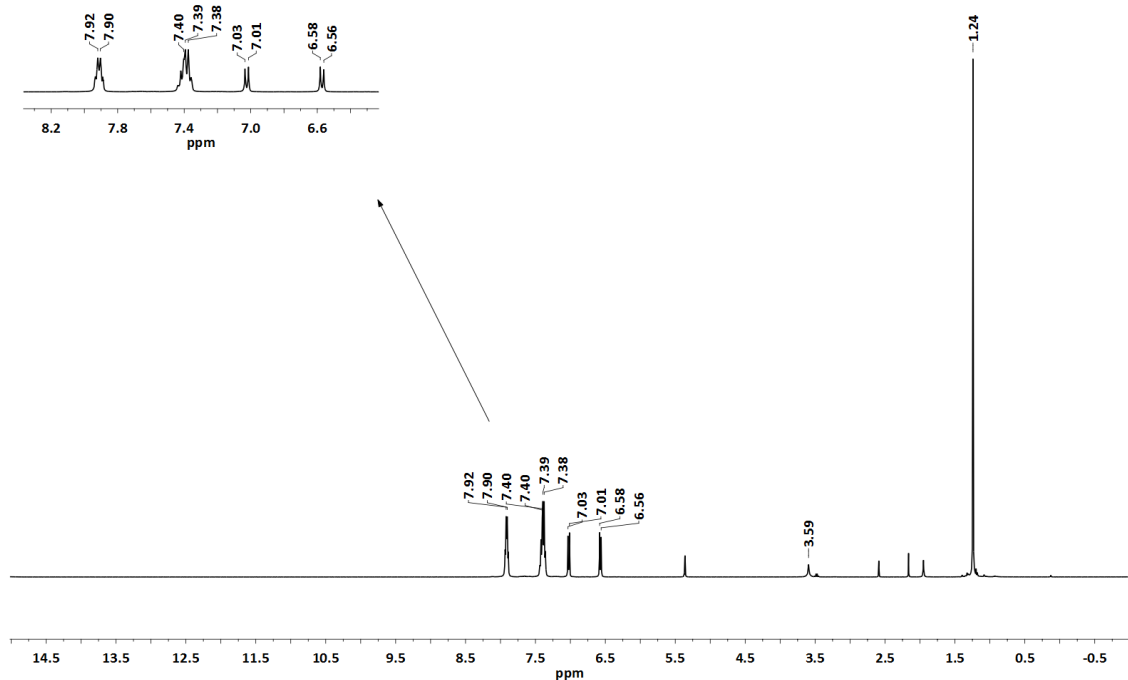


Figura A.1.116. Espectro de ^1H -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **7d**.

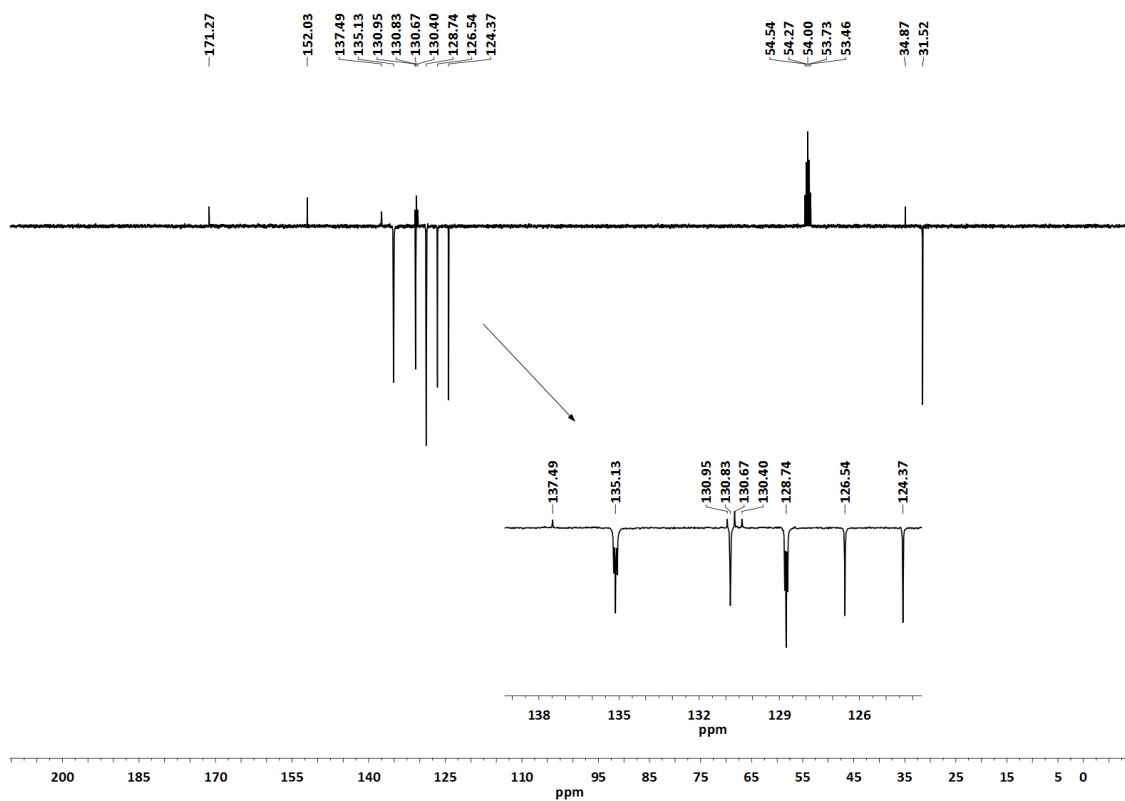


Figura A.1.117. Espectro de ^{13}C -RMN (APT) en CD_2Cl_2 del complejo **7d**.

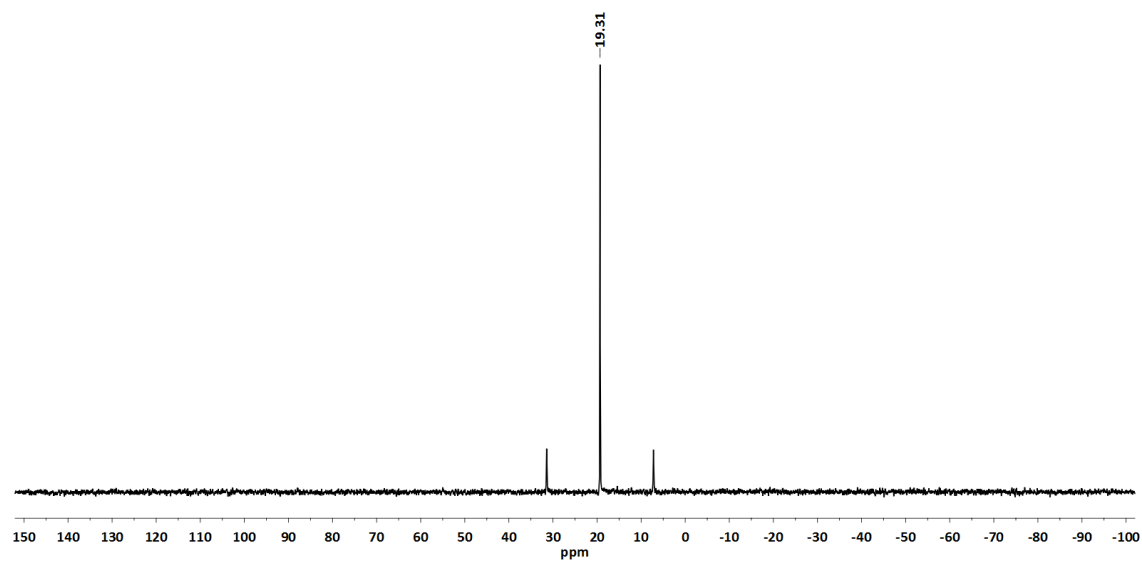


Figura A.1.118. Espectro de ^{31}P -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **7d**.

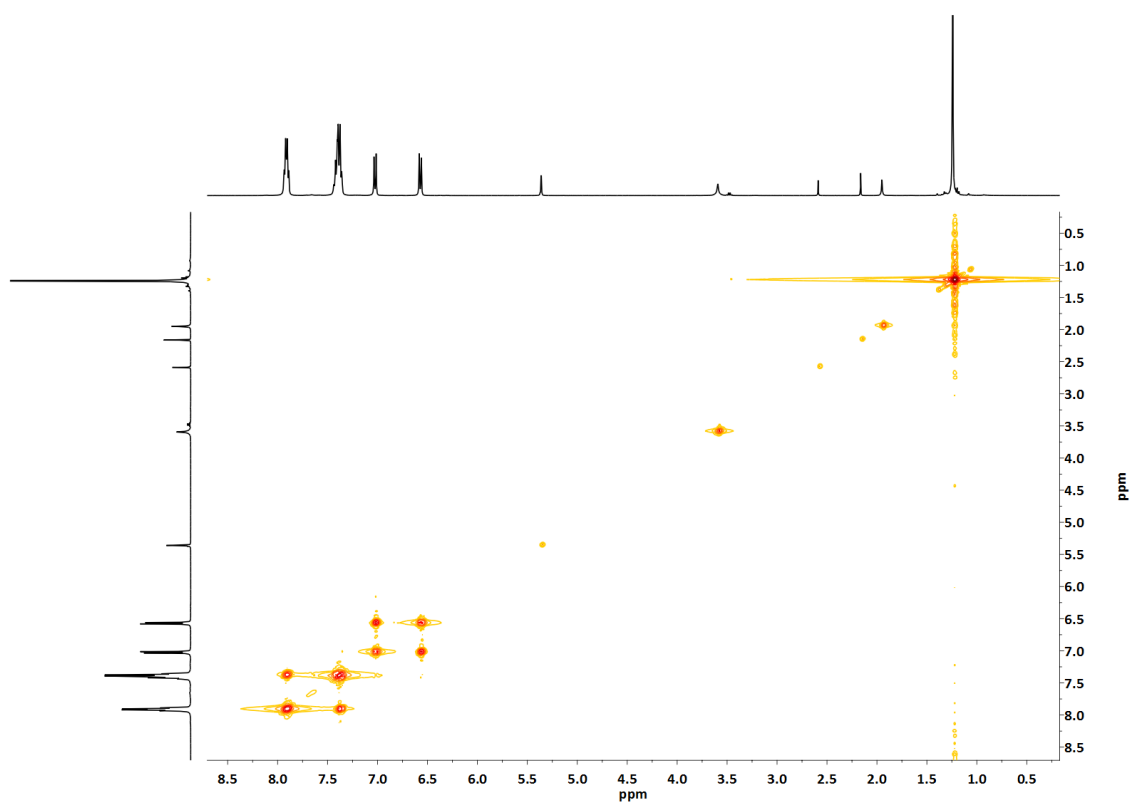


Figura A.1.119. Espectro bidimensional ^1H , ^1H -COSY en CD_2Cl_2 del complejo **7d**.

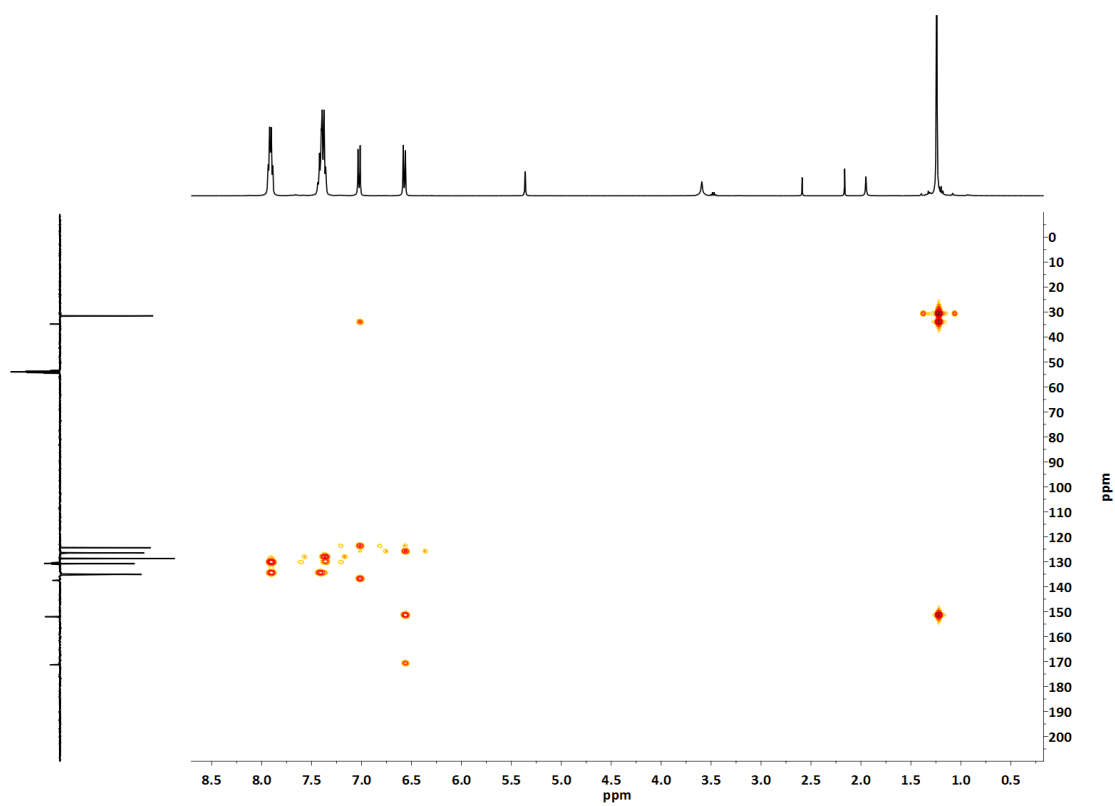


Figura A.1.120. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HMBBC en CD_2Cl_2 del complejo **7d**.

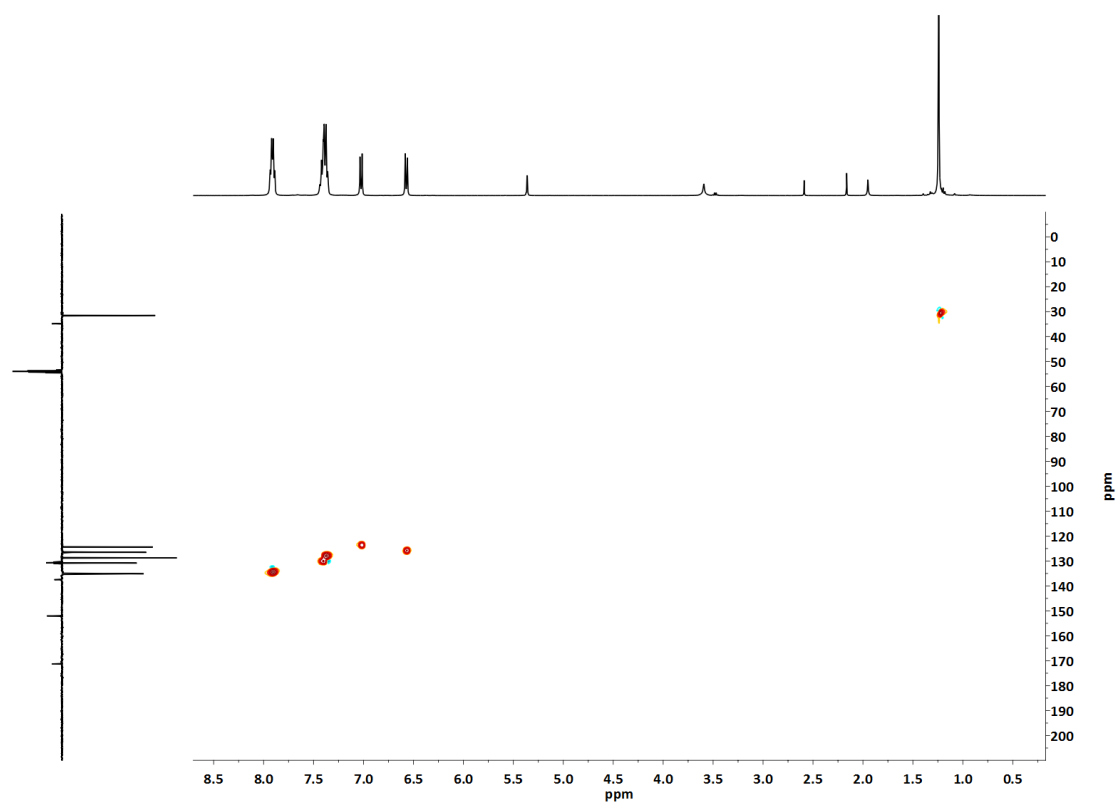


Figura A.1.121. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HSQC en CD_2Cl_2 del complejo **7d**.

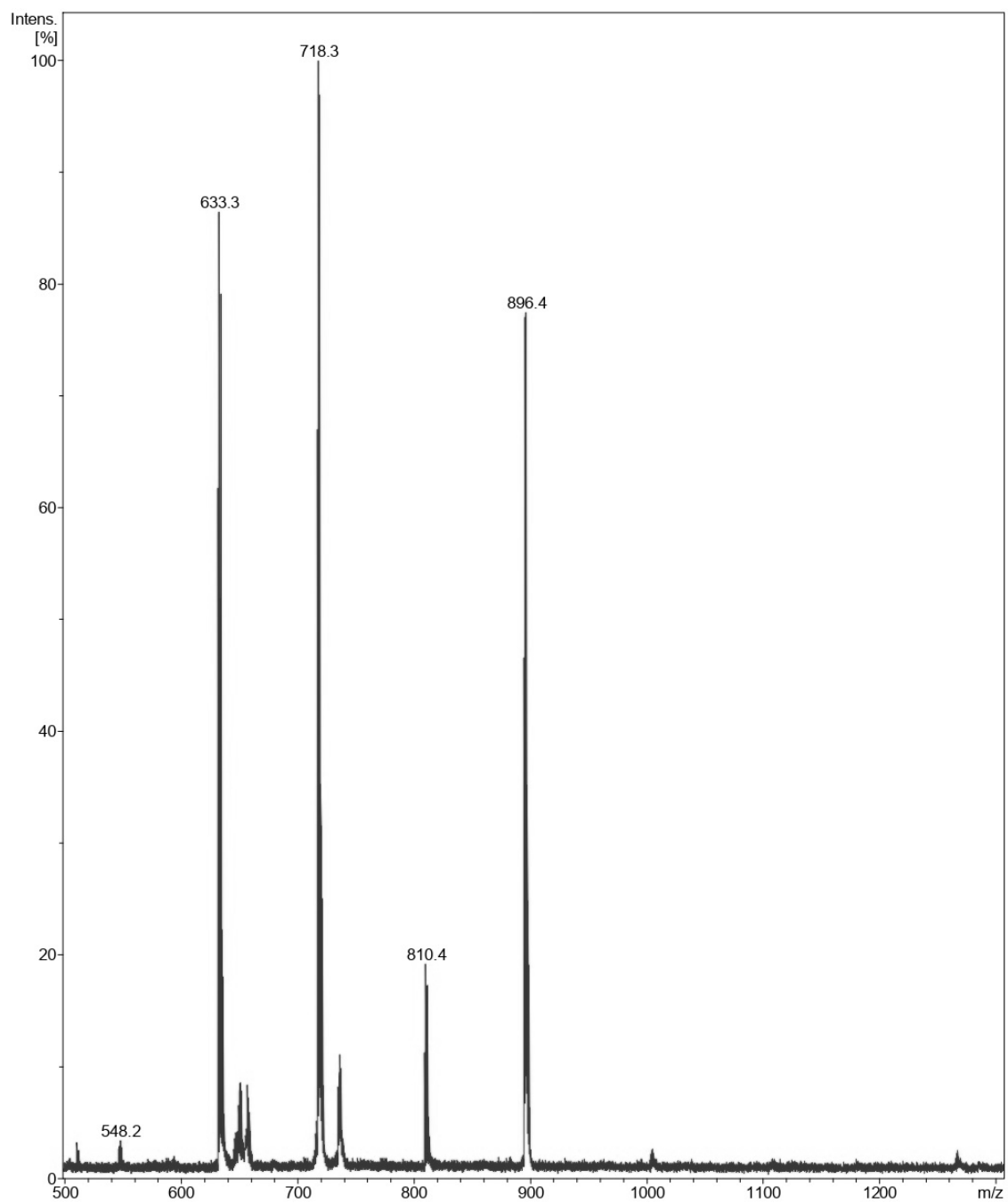


Figura A.1.122. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **7d**.

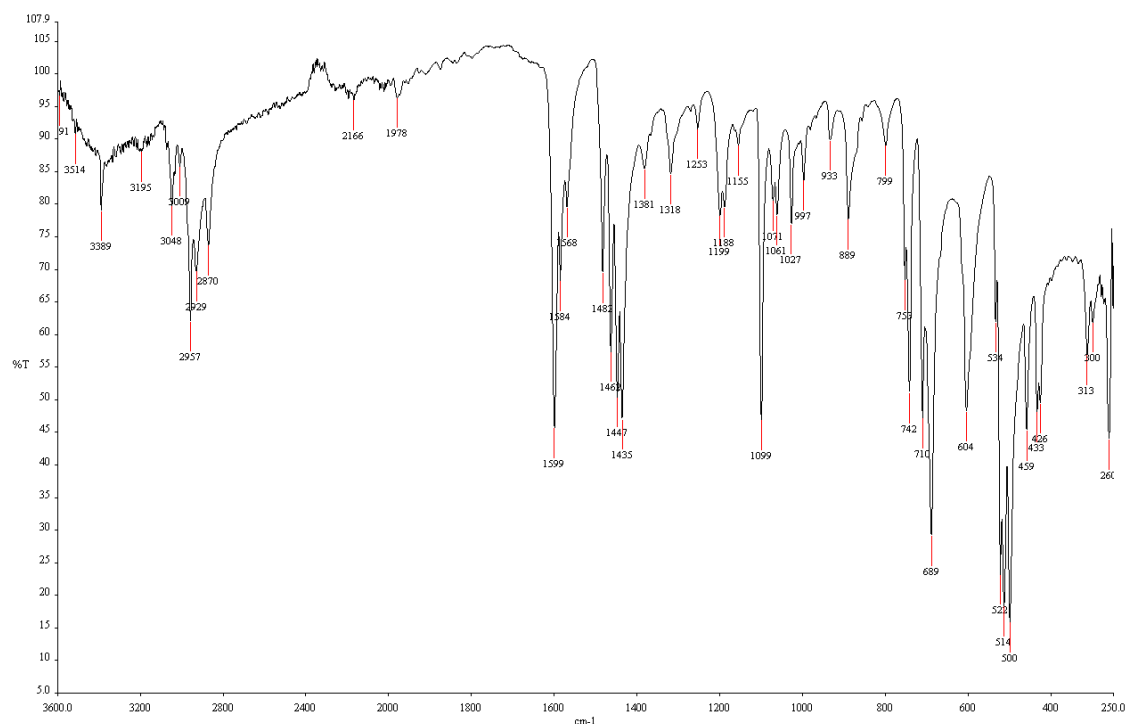


Figura A.1.123. Espectro de IR del complejo **7e**.

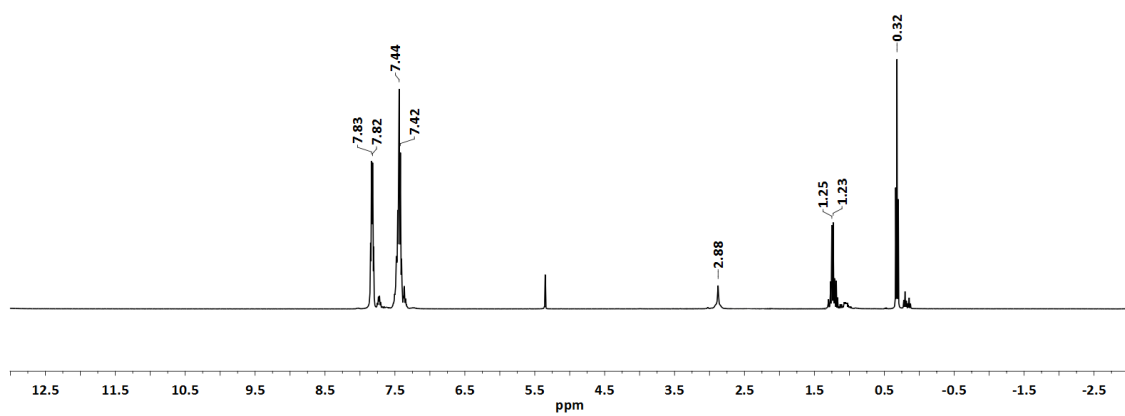


Figura A.1.124. Espectro de ^1H -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **7e**.

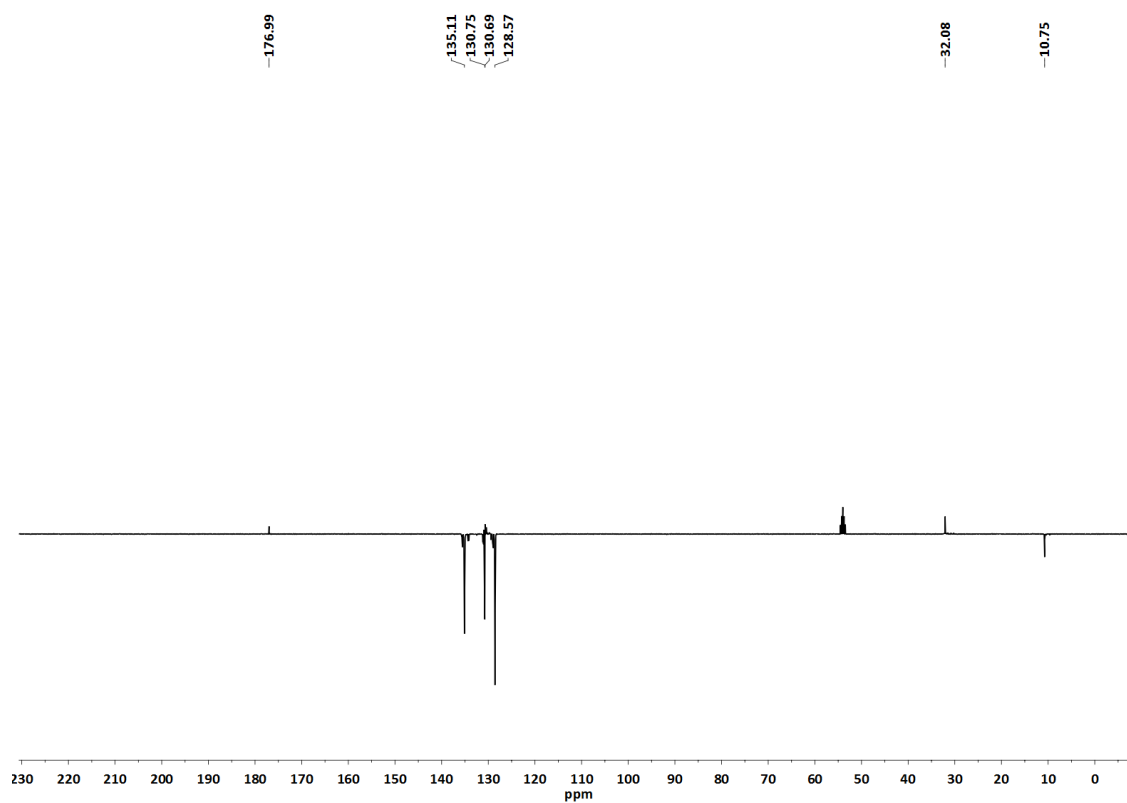


Figura A.1.125. Espectro de ¹³C-RMN (APT) en CD₂Cl₂ del complejo **7e**.

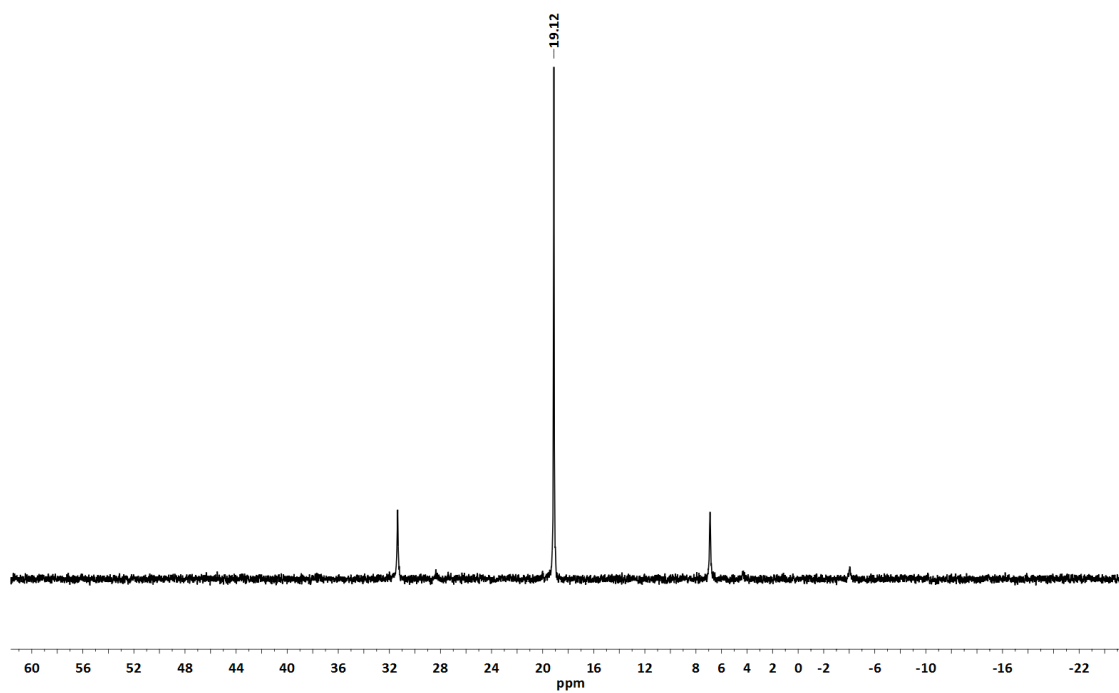


Figura A.1.126. Espectro de ³¹P-RMN en CD₂Cl₂ del complejo **7e**.

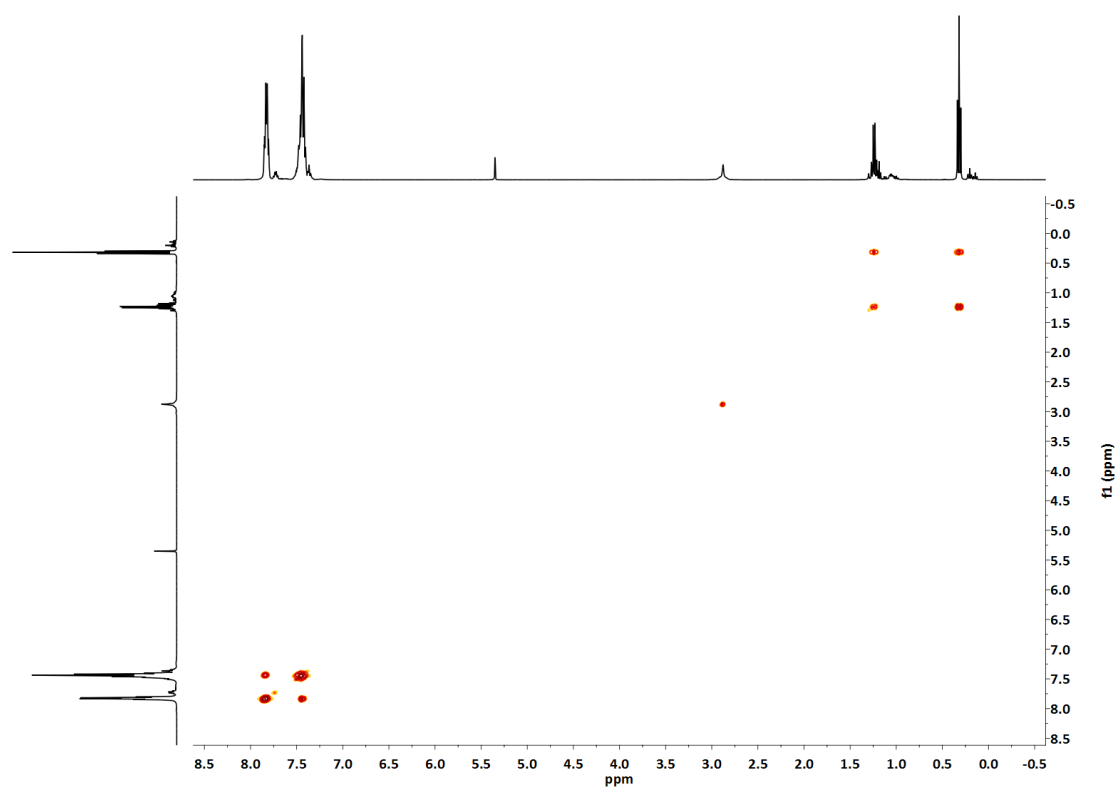


Figura A.1.127. Espectro bidimensional ^1H , ^1H -COSY en CD_2Cl_2 del complejo **7e**.

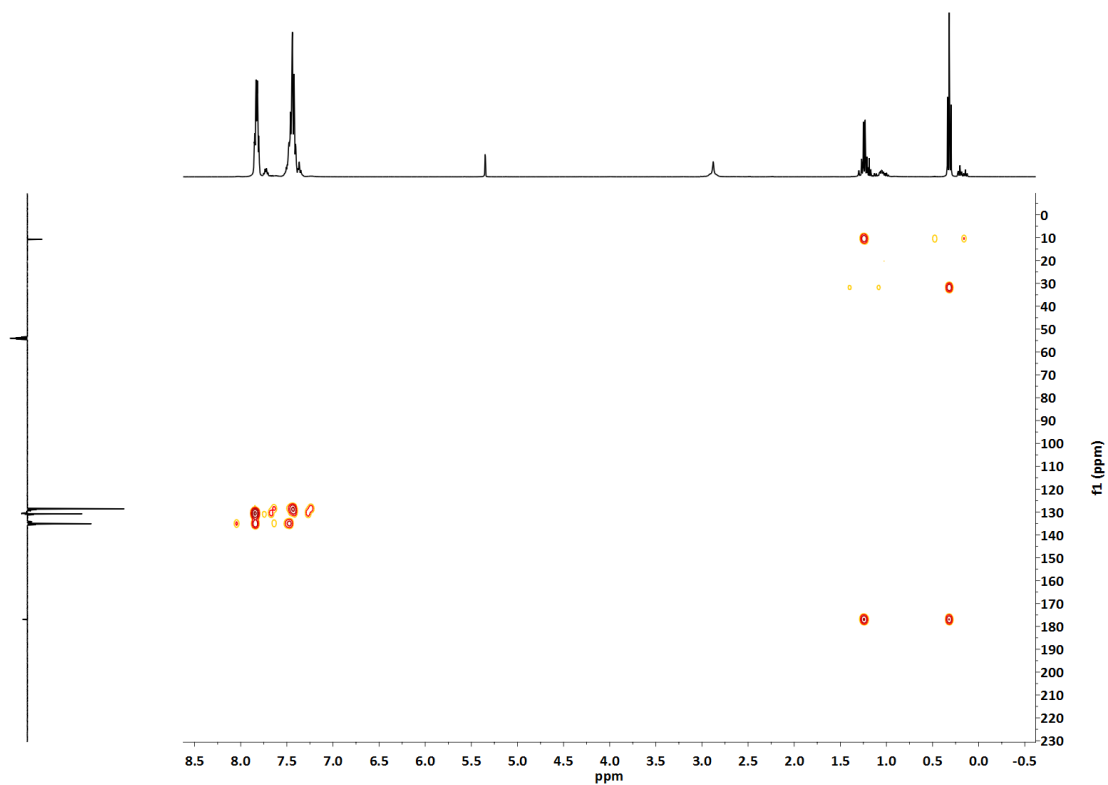


Figura A.1.128. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HMBC en CD_2Cl_2 del complejo **7e**.

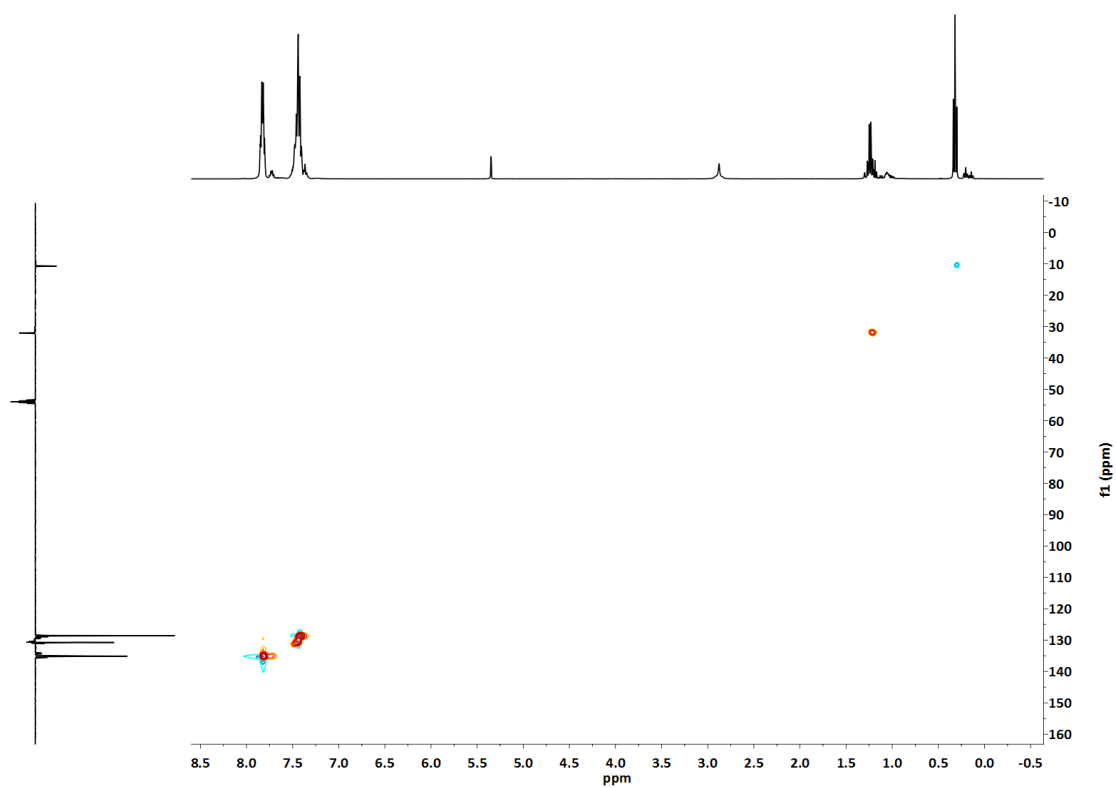


Figura A.1.129. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HSQC en CD_2Cl_2 del complejo **7e**.

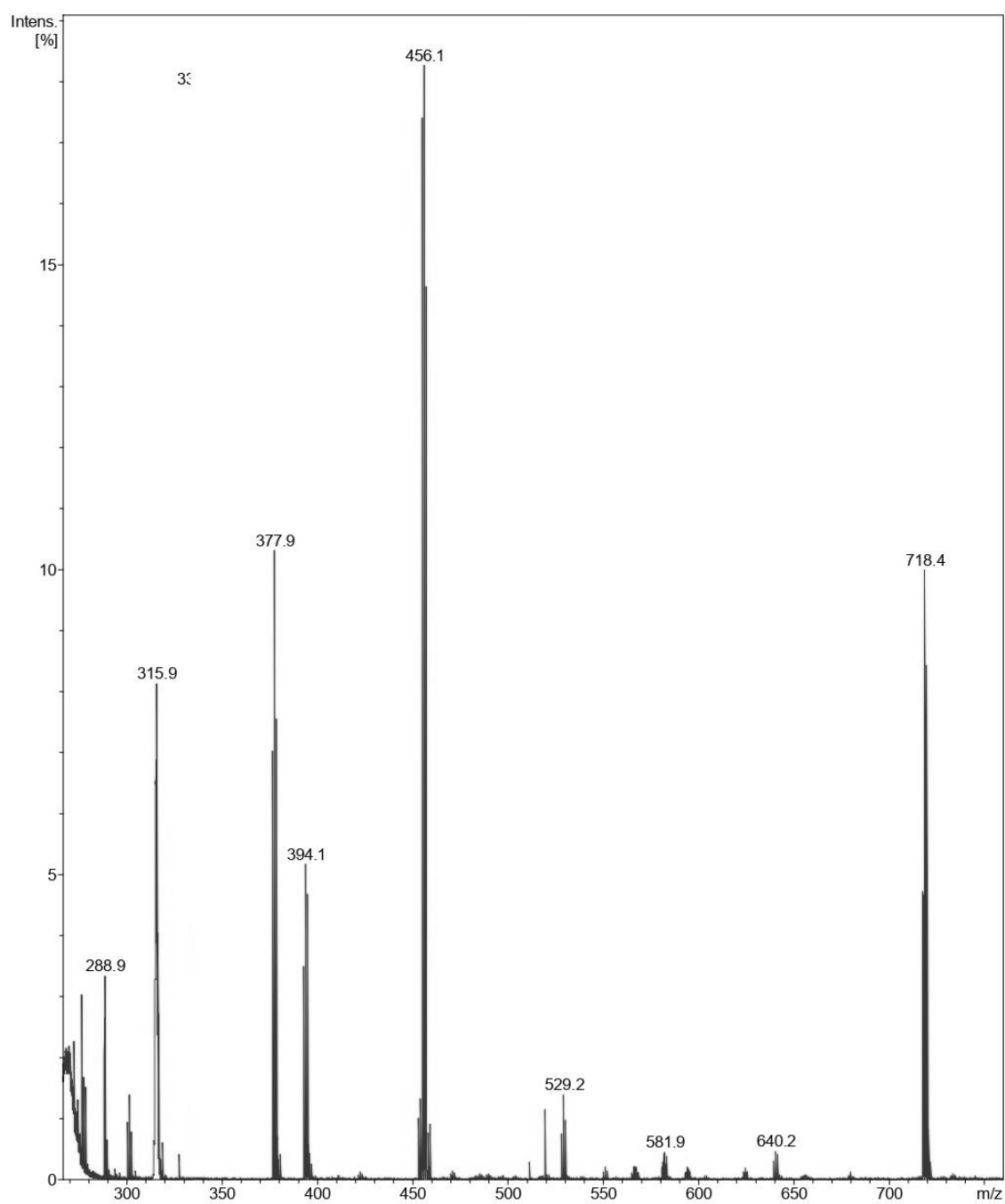


Figura A.1.130. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **7e**.

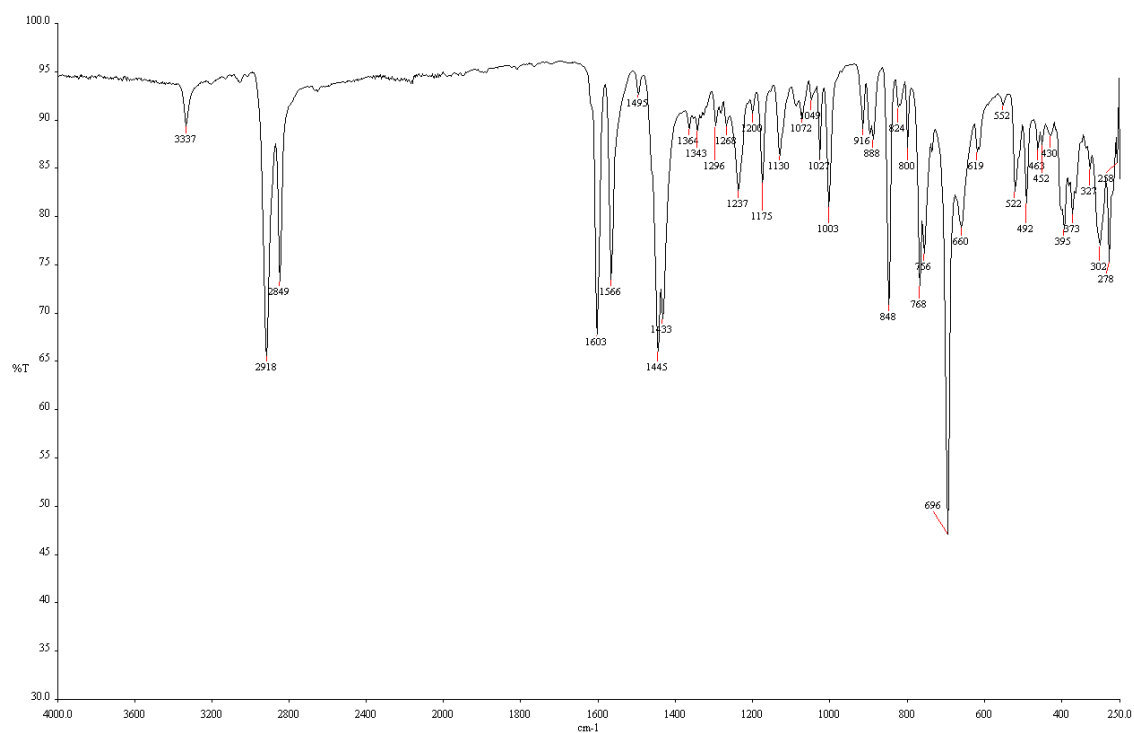


Figura A.1.131. Espectro de IR del complejo **8a**.

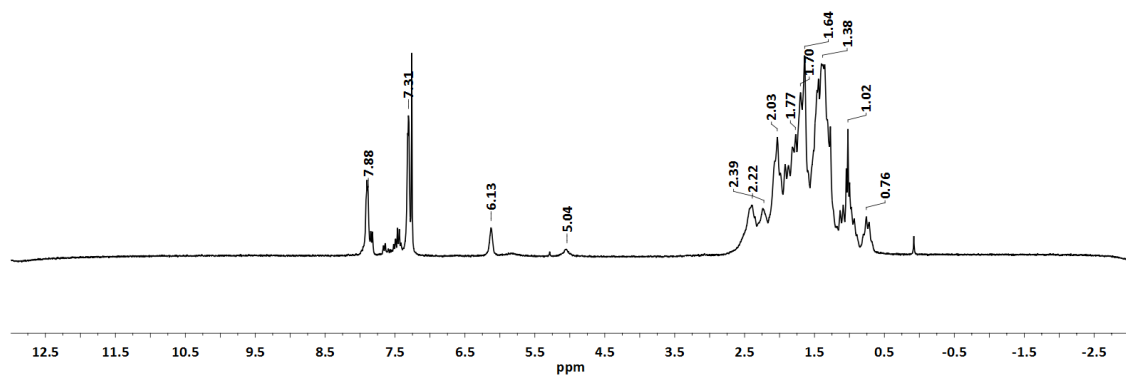


Figura A.1.132. Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ del complejo **8a**.

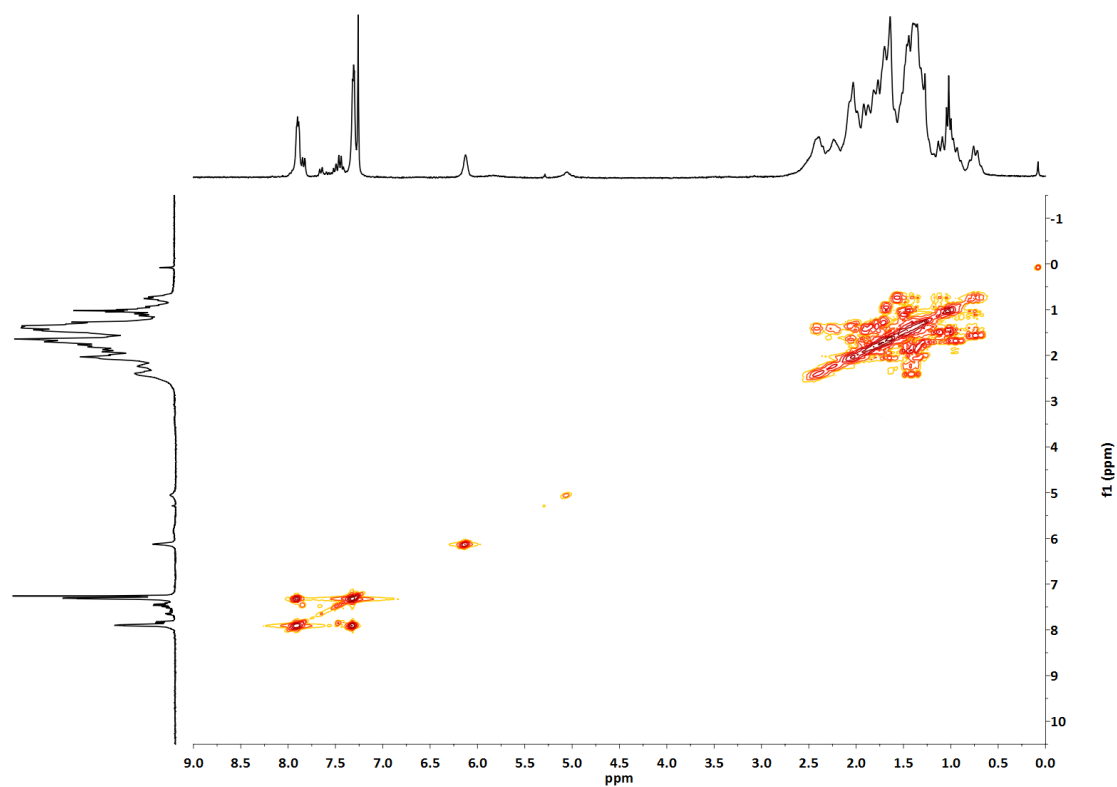


Figura A.1.133. Espectro bidimensional ^1H , ^1H -COSY en CDCl_3 del complejo **8a**.

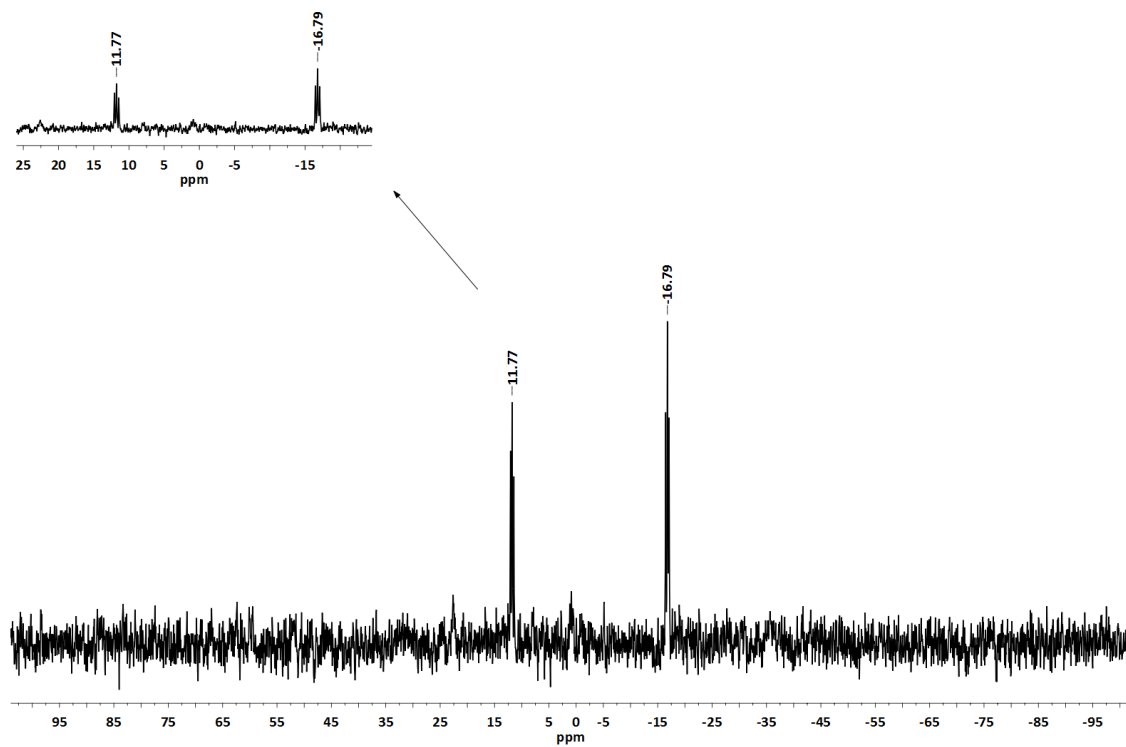


Figura A.1.134. Espectro de ^{31}P -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **8a**.

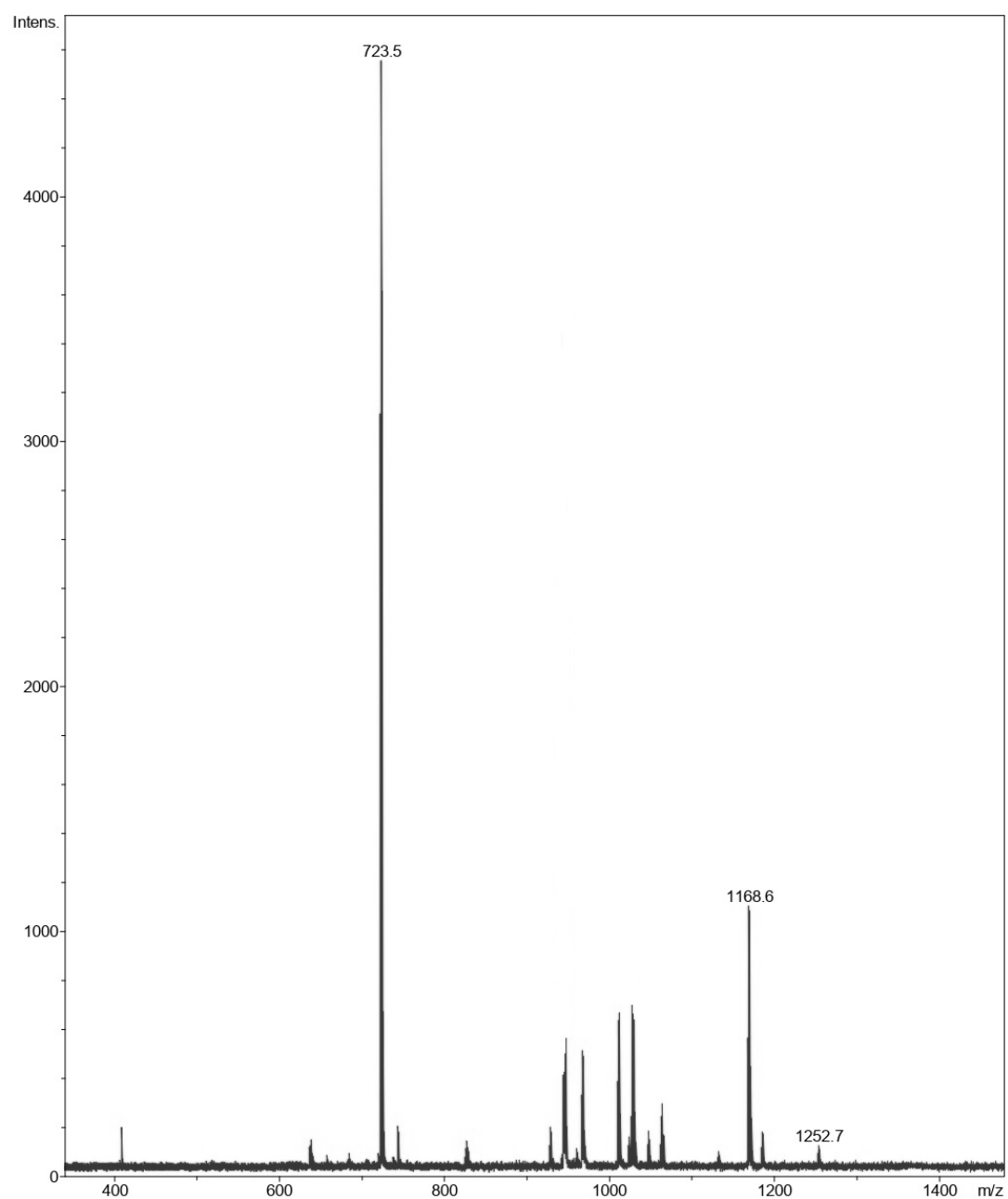


Figura A.1.135. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **8a**.

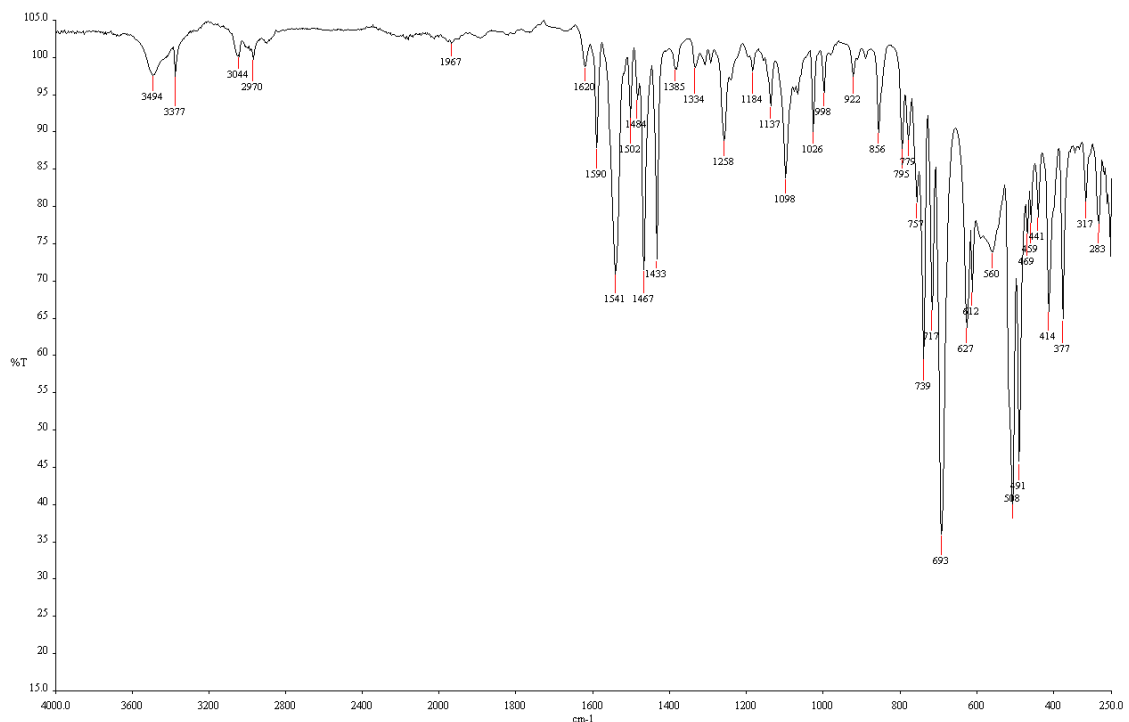


Figura A.1.136. Espectro de IR del complejo **8b**.

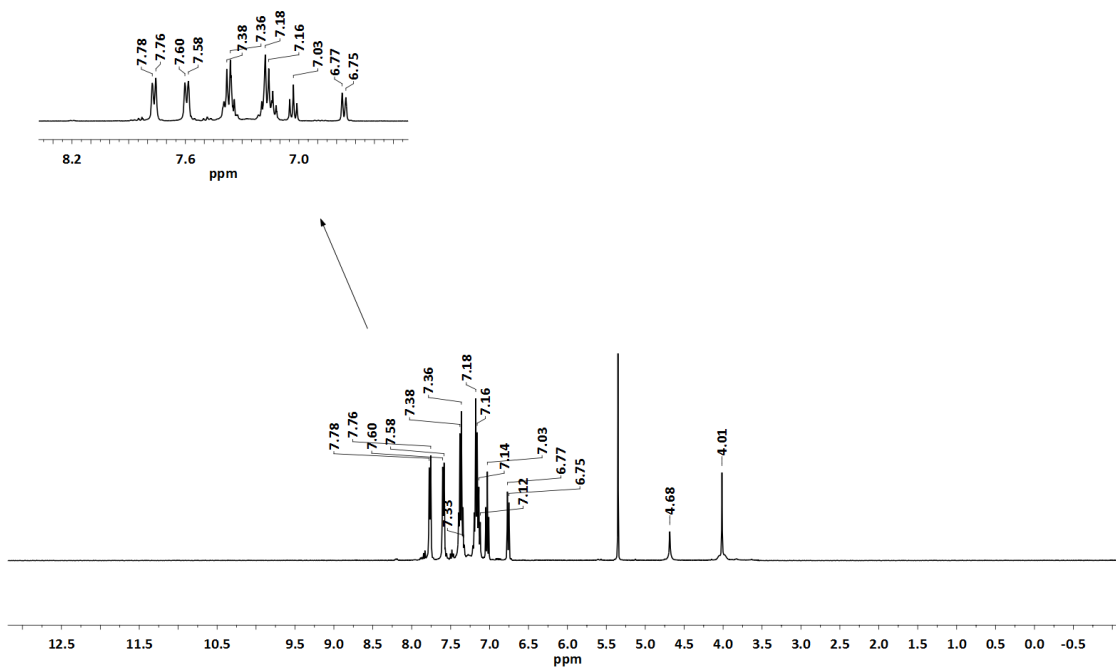
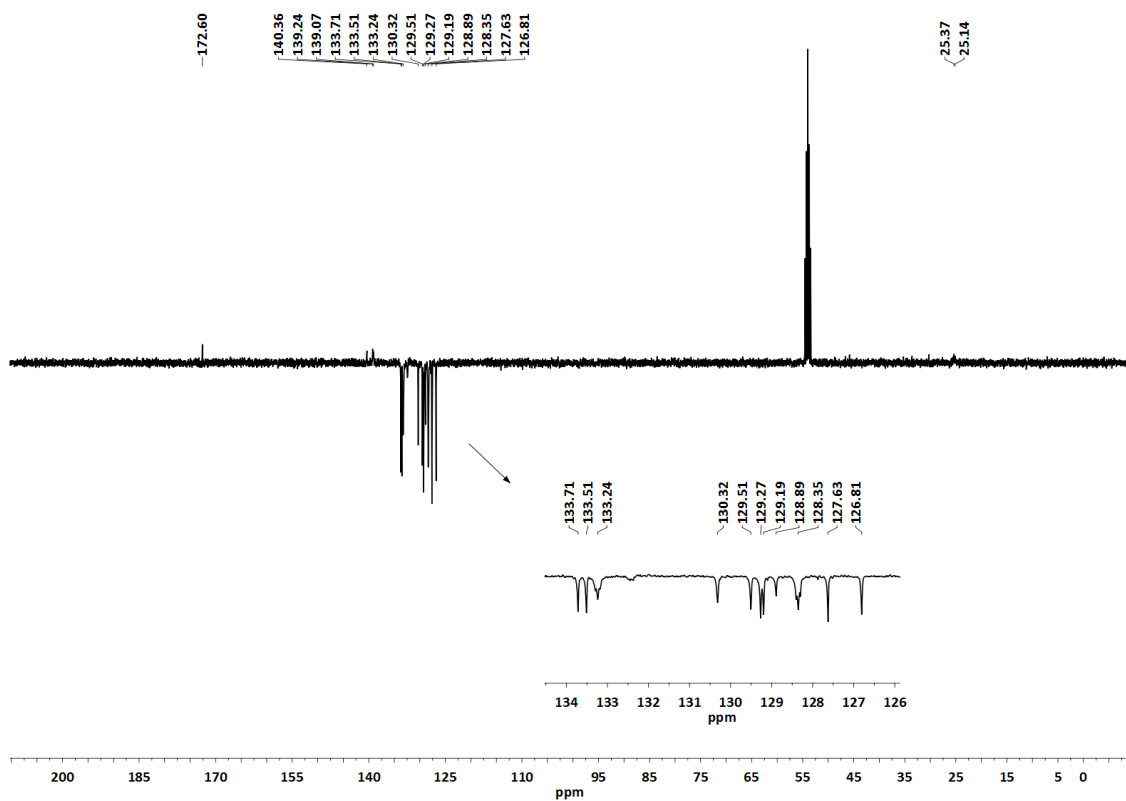
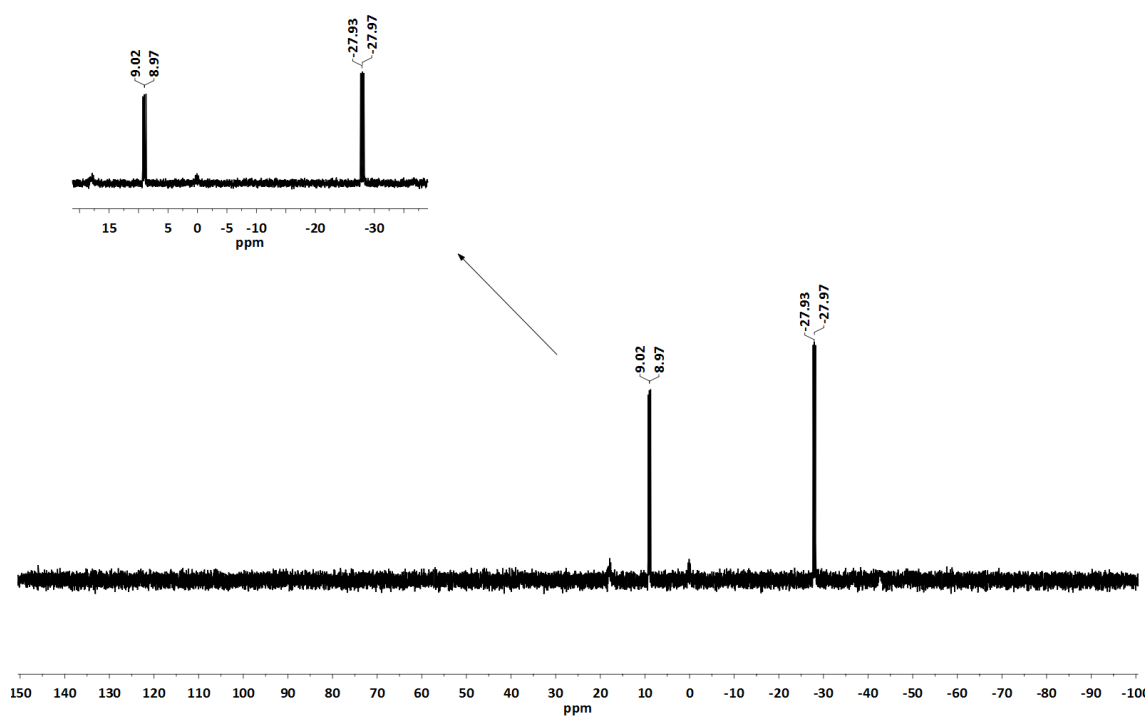


Figura A.1.137. Espectro de ¹H-RMN en CD₂Cl₂ del complejo **8b**.

Figura A.1.138. Espectro de ¹³C-RMN (APT) en CD₂Cl₂ del complejo **8b**.Figura A.1.139. Espectro de ³¹P-RMN en CD₂Cl₂ del complejo **8b**.

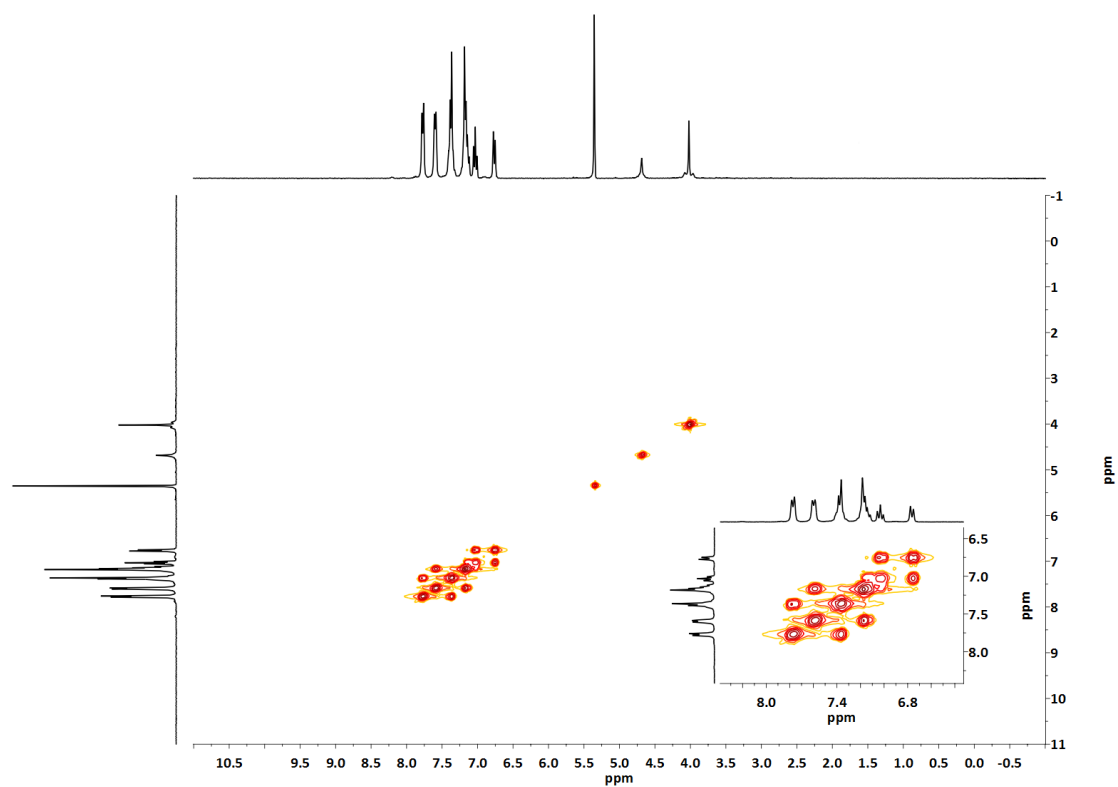


Figura A.1.140. Espectro bidimensional ^1H , ^1H -COSY en CD_2Cl_2 del complejo **8b**.

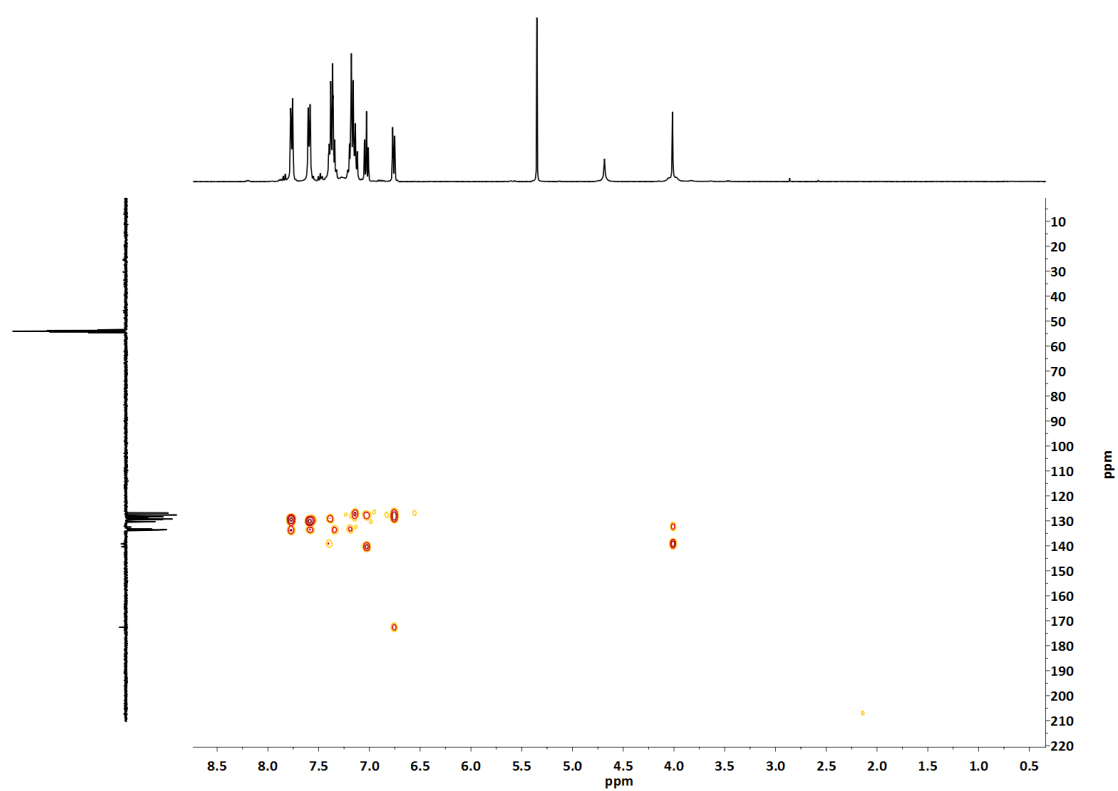


Figura A.1.141. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HMB en CD_2Cl_2 del complejo **8b**.

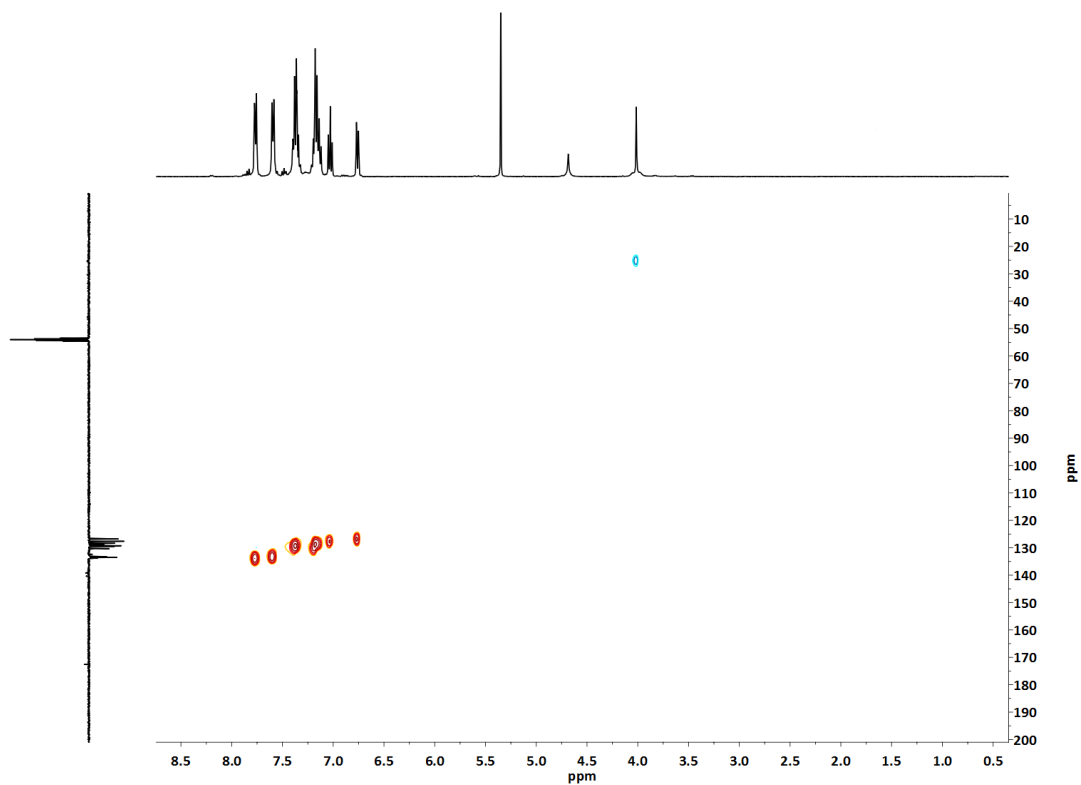


Figura A.1.142. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HSQC en CD_2Cl_2 del complejo **8b**.

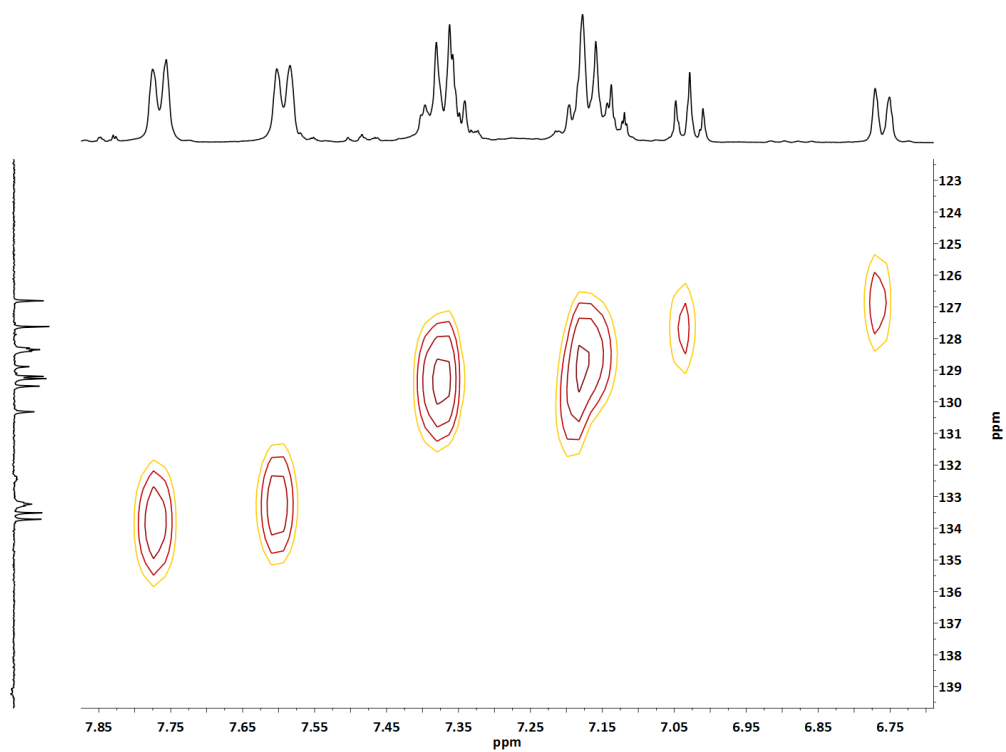


Figura A.1.143. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HSQC ampliado en CD_2Cl_2 del complejo **8b**.

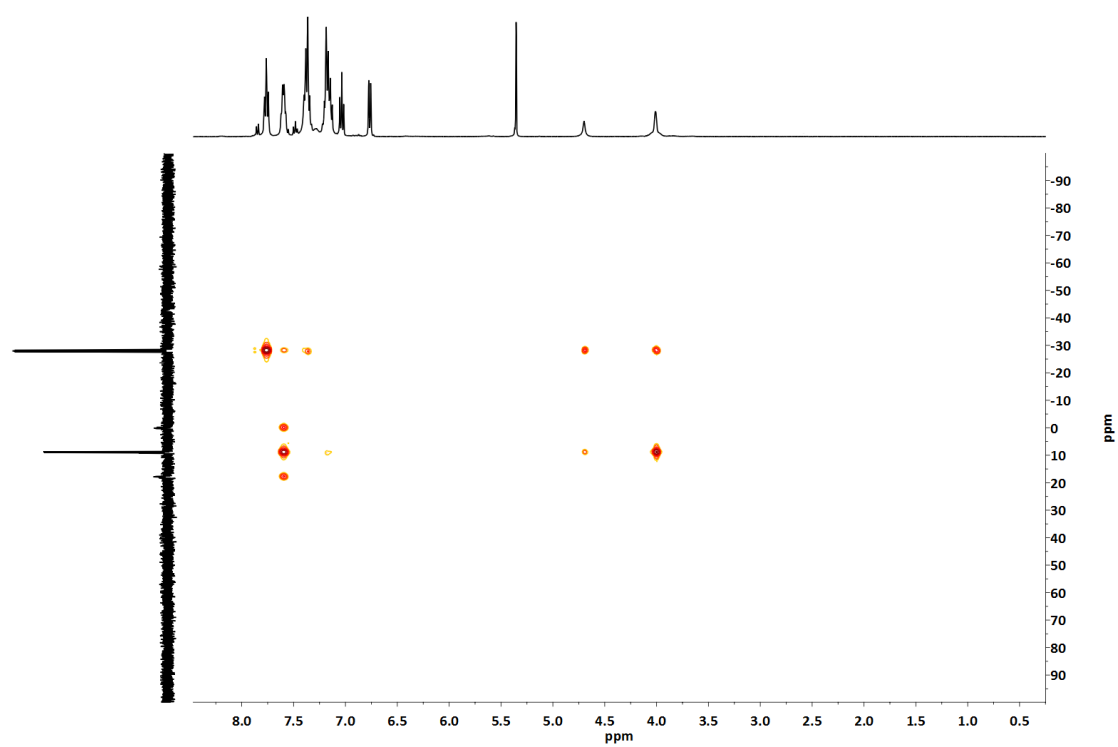


Figura A.1.144. Espectro bidimensional ^1H , ^{31}P -HMBC en CD_2Cl_2 del complejo **8b**.

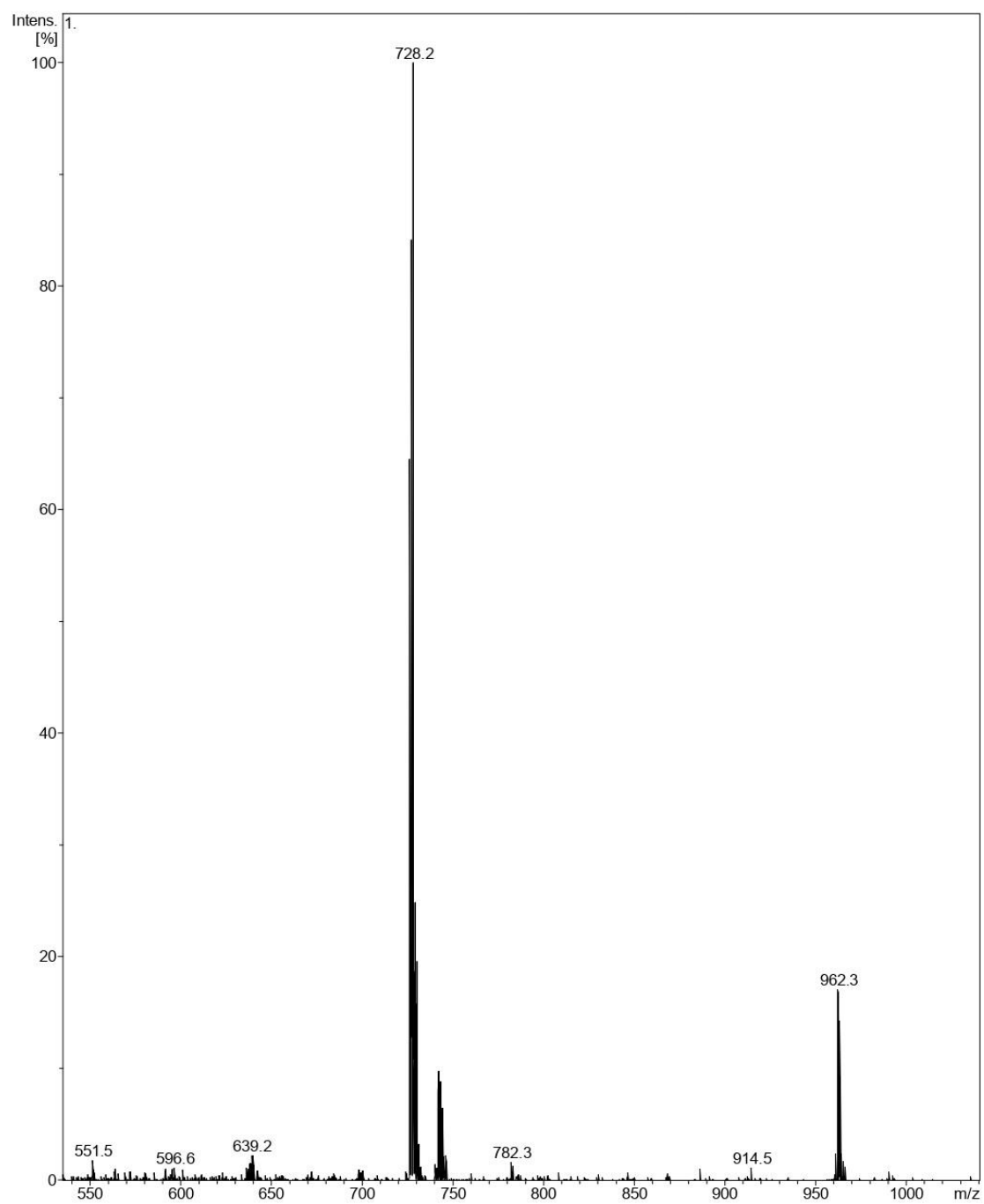


Figura A.1.145. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **8b**.

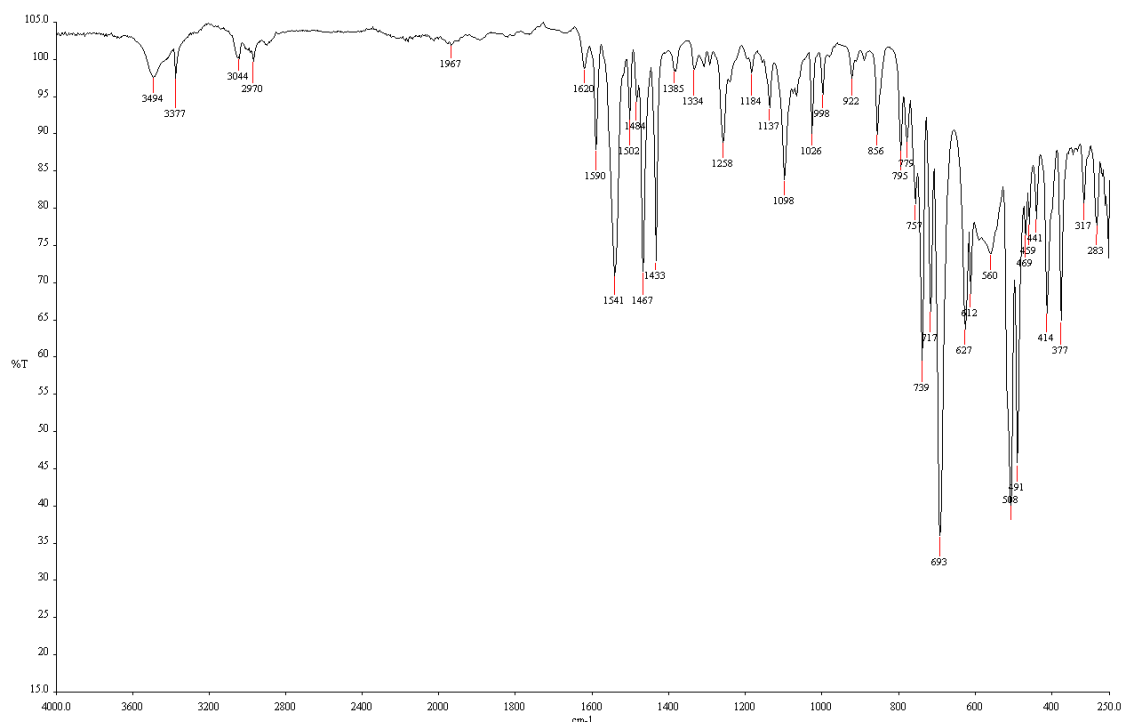


Figura A.1.146. Espectro de IR del complejo 9.

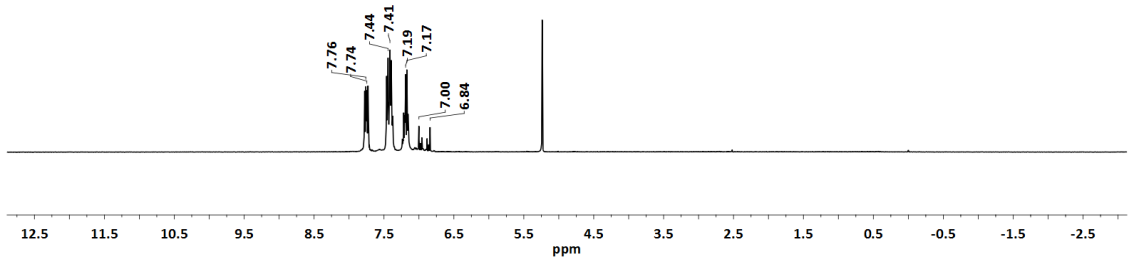


Figura A.1.147. Espectro de ^1H -RMN en CD_2Cl_2 del complejo 9.

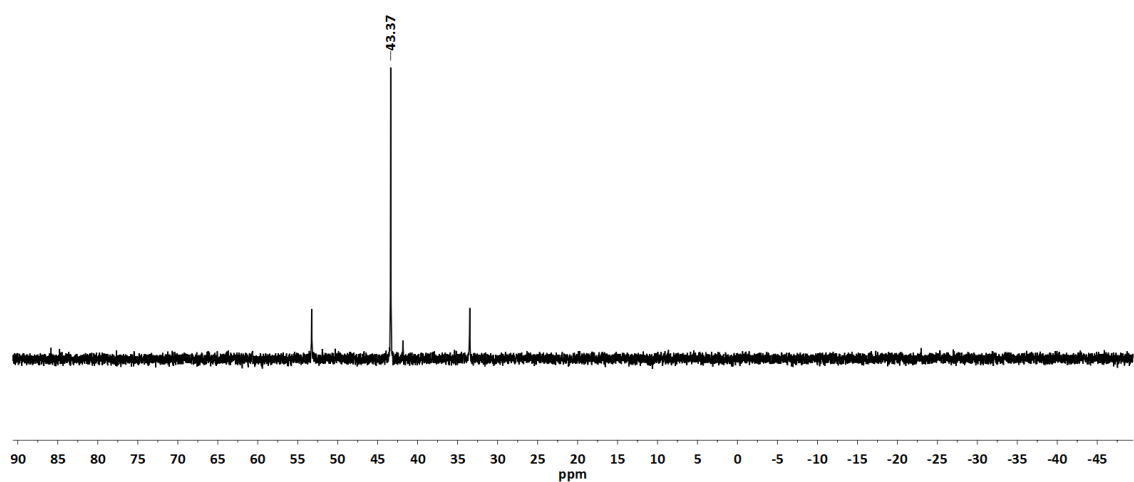


Figura A.1.148. Espectro de ^{31}P -RMN en CD_2Cl_2 del complejo 9.

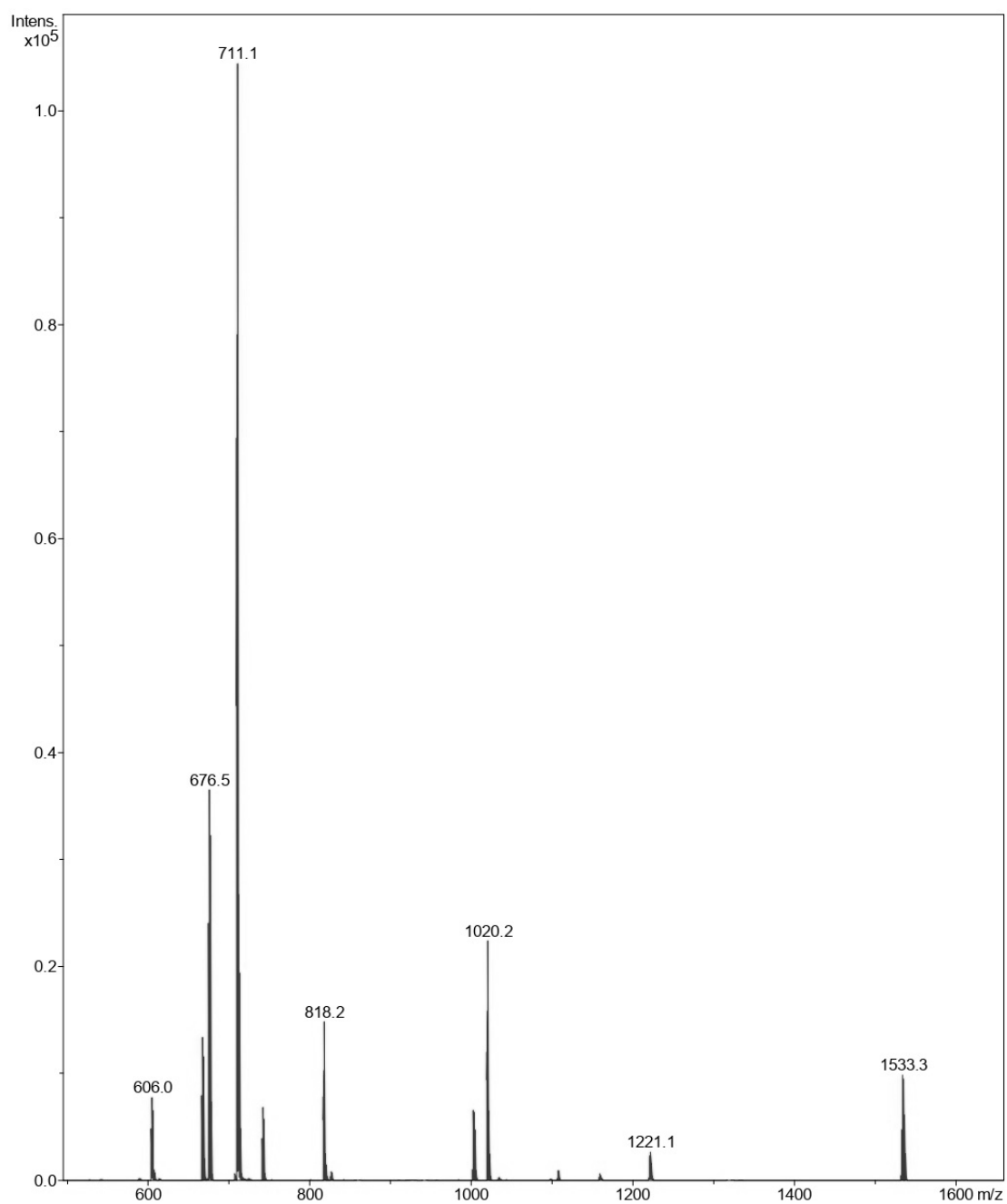


Figura A.1.149. Espectro de MS (MALDI +) en CD₂Cl₂ del complejo 9.

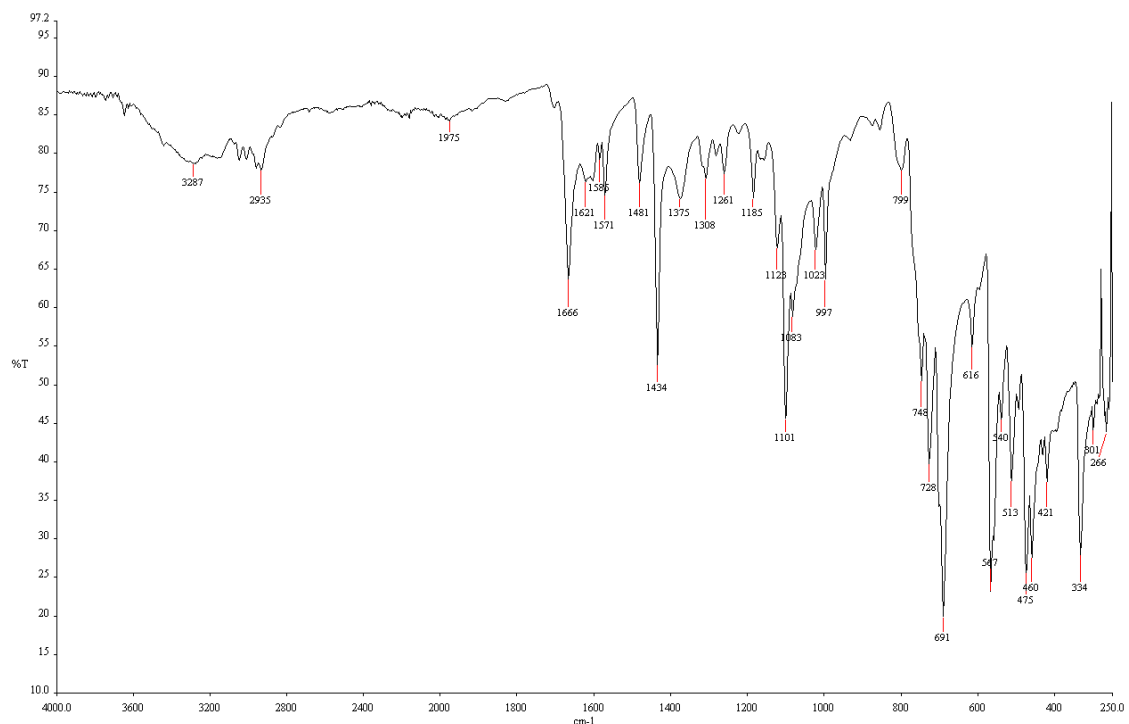


Figura A.1.150. Espectro de IR del complejo **10**.

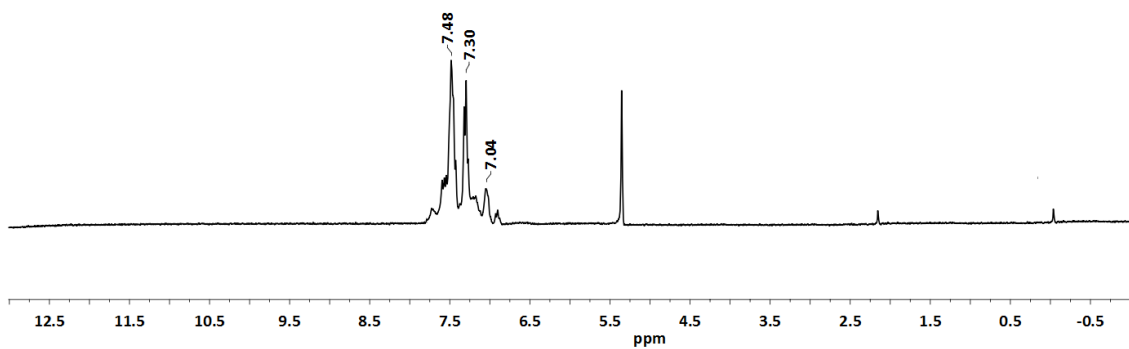


Figura A.1.151. Espectro de ¹H-RMN en CD₂Cl₂ del complejo **10**.

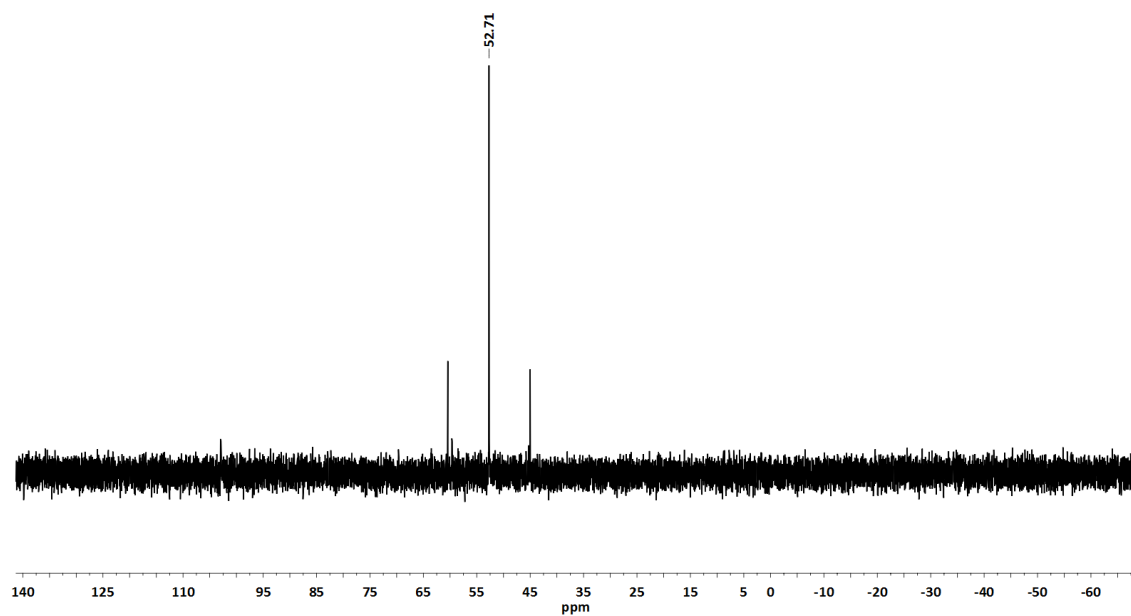


Figura A.1.152. Espectro de ^{31}P -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **10**.

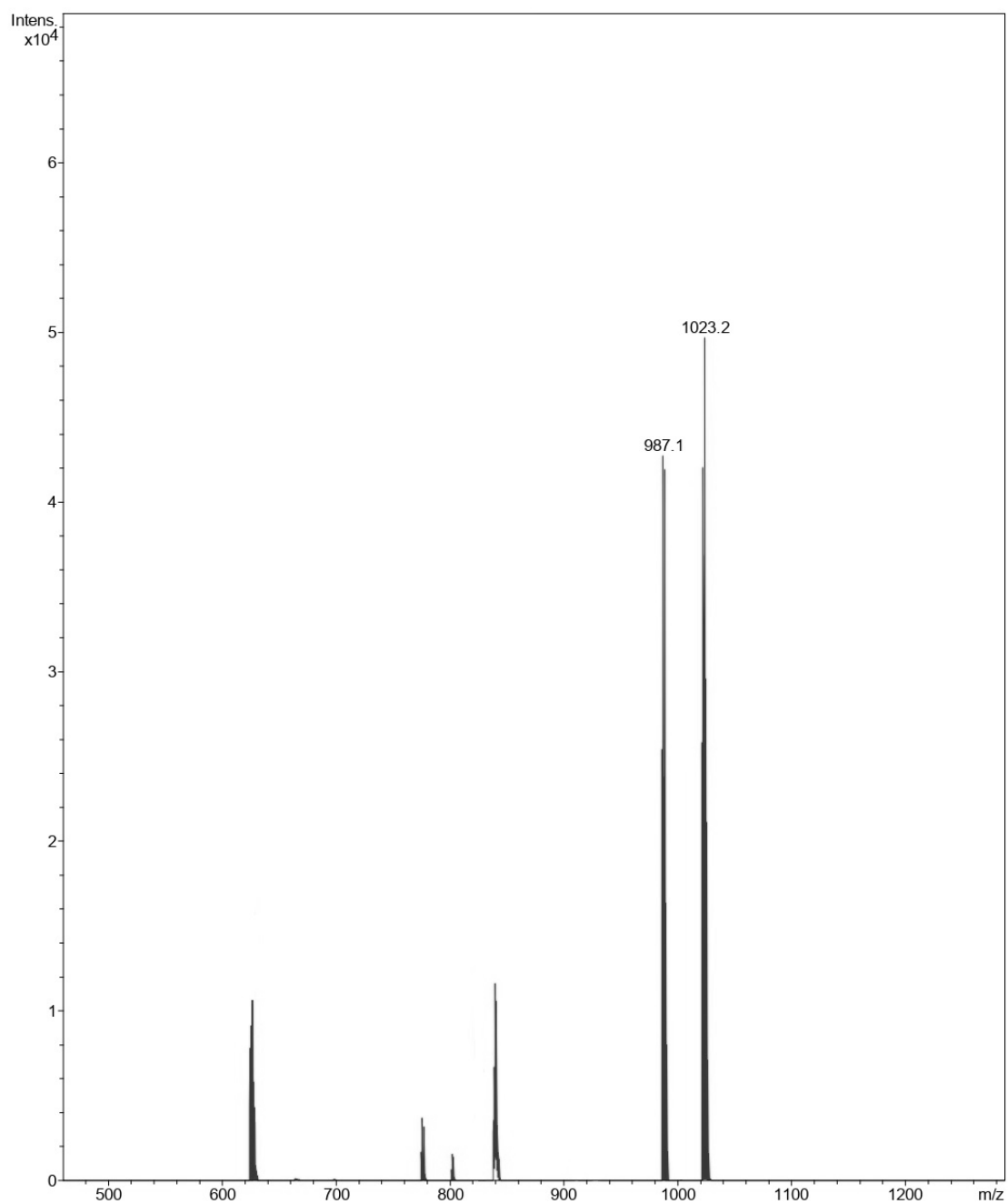


Figura A.1.153. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **10**.

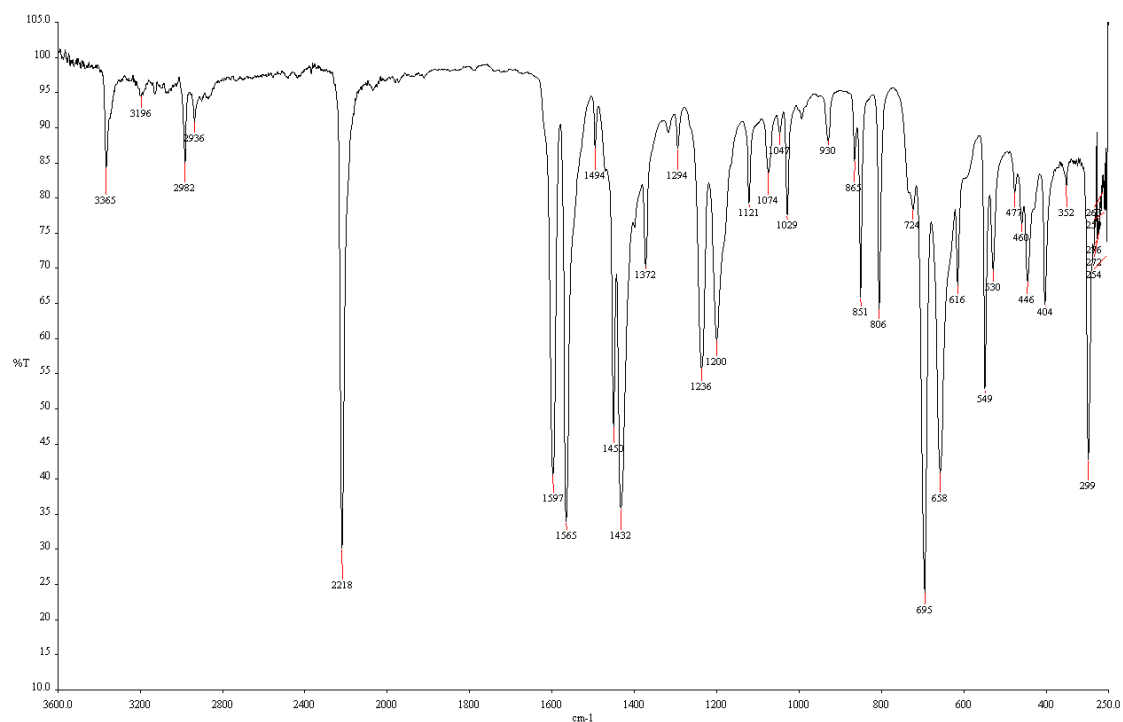


Figura A.1.155. Espectro de IR del complejo **11**.

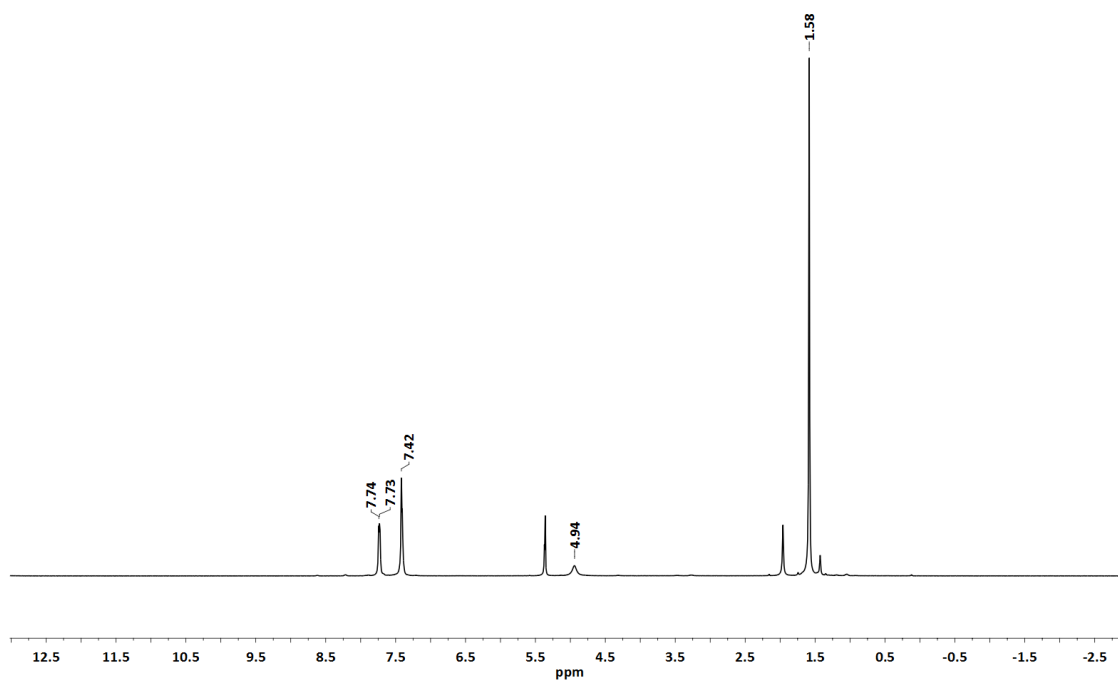


Figura A.1.156. Espectro de ¹H-RMN en CD₂Cl₂ del complejo **11**.

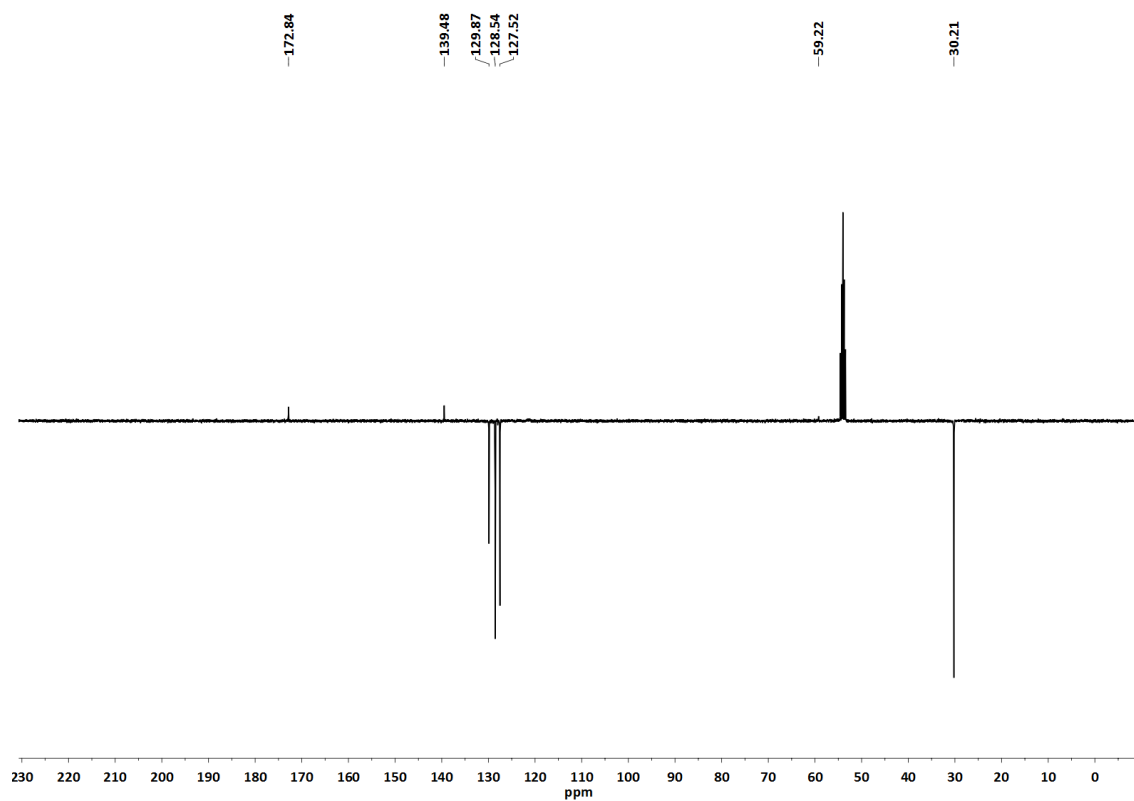


Figura A.1.157. Espectro de ^{13}C -RMN (APT) en CD_2Cl_2 del complejo **11**.

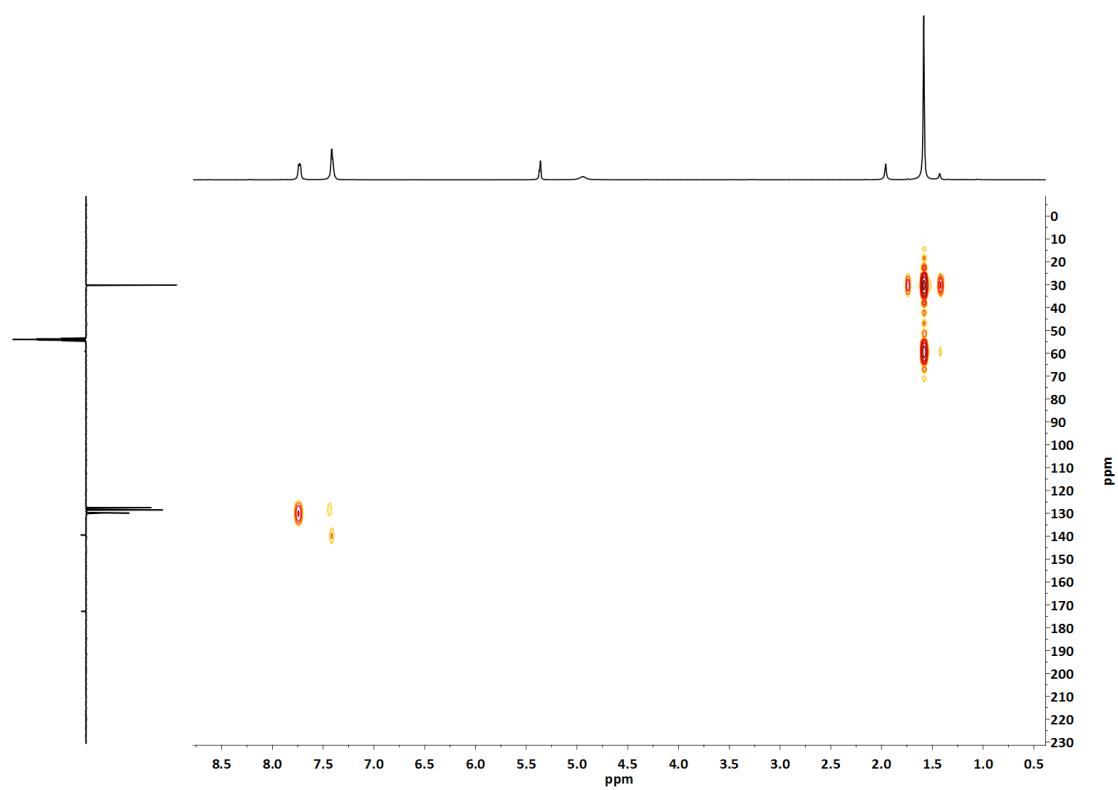


Figura A.1.158. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HMBC en CD_2Cl_2 del complejo **11**.

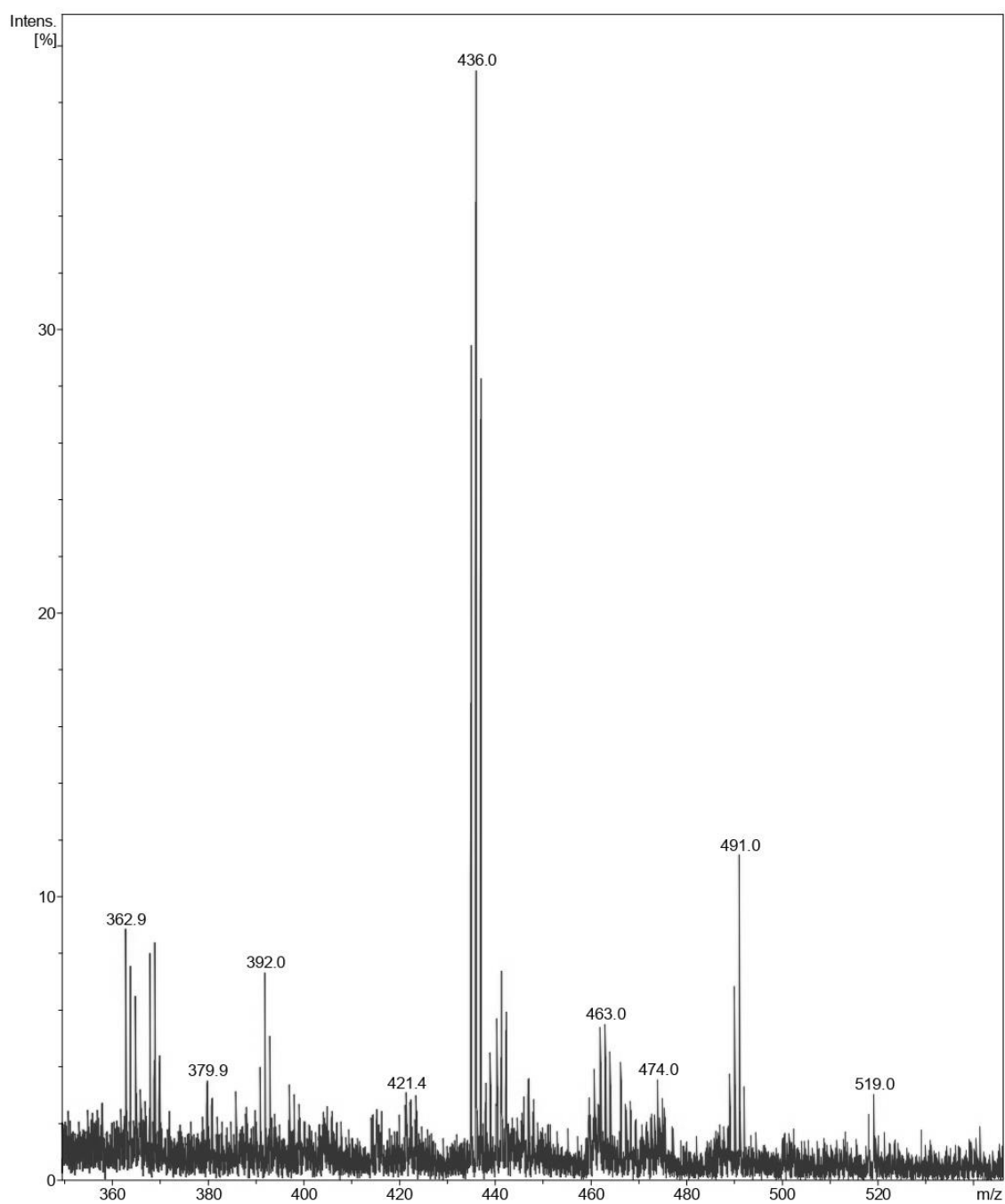


Figura A.1.159. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **11**.

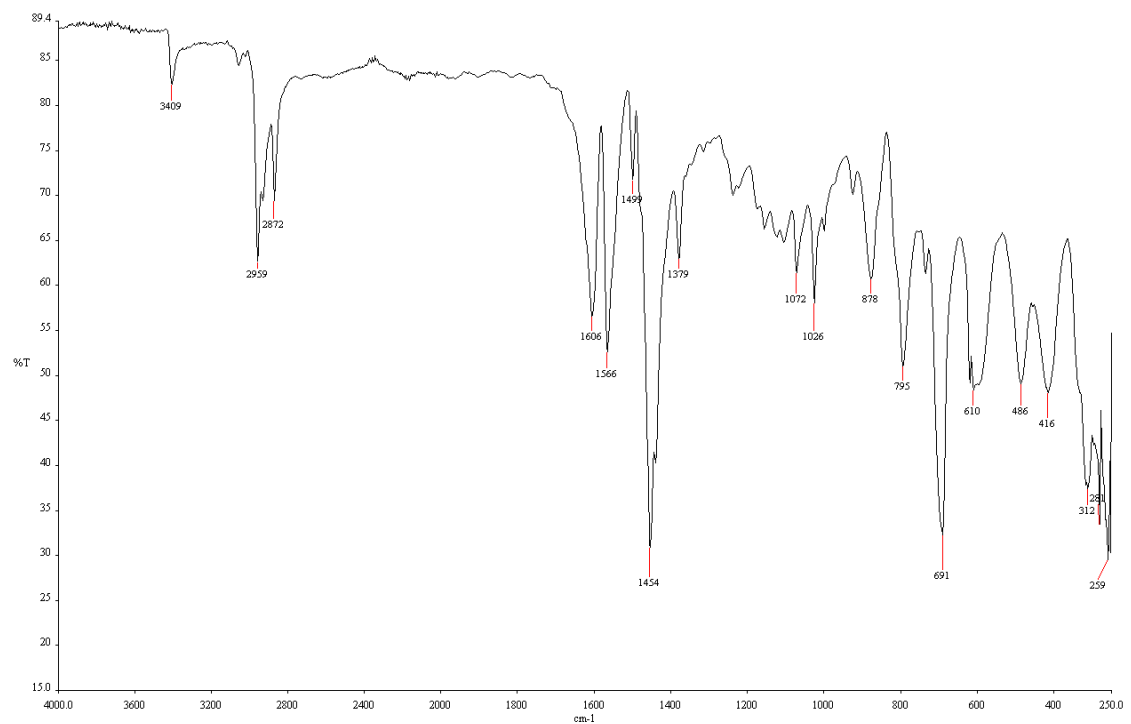


Figura A.1.160. Espectro de IR del complejo **12a**.

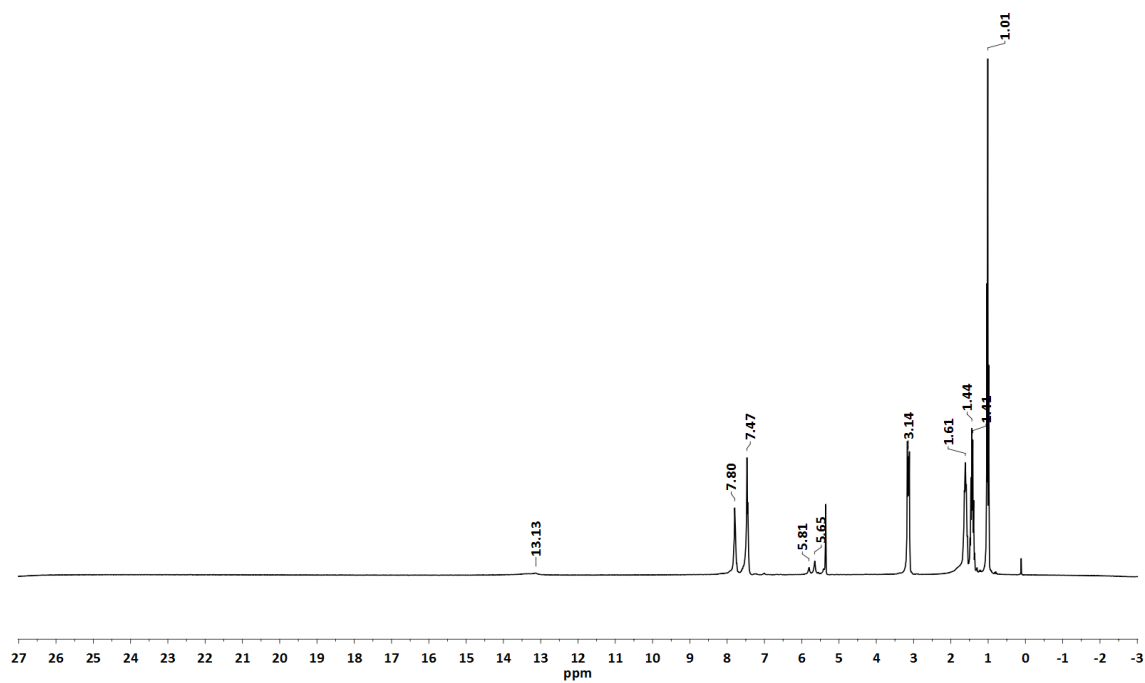


Figura A.1.161. Espectro de ¹H-RMN en CD₂Cl₂ del complejo **12a**.

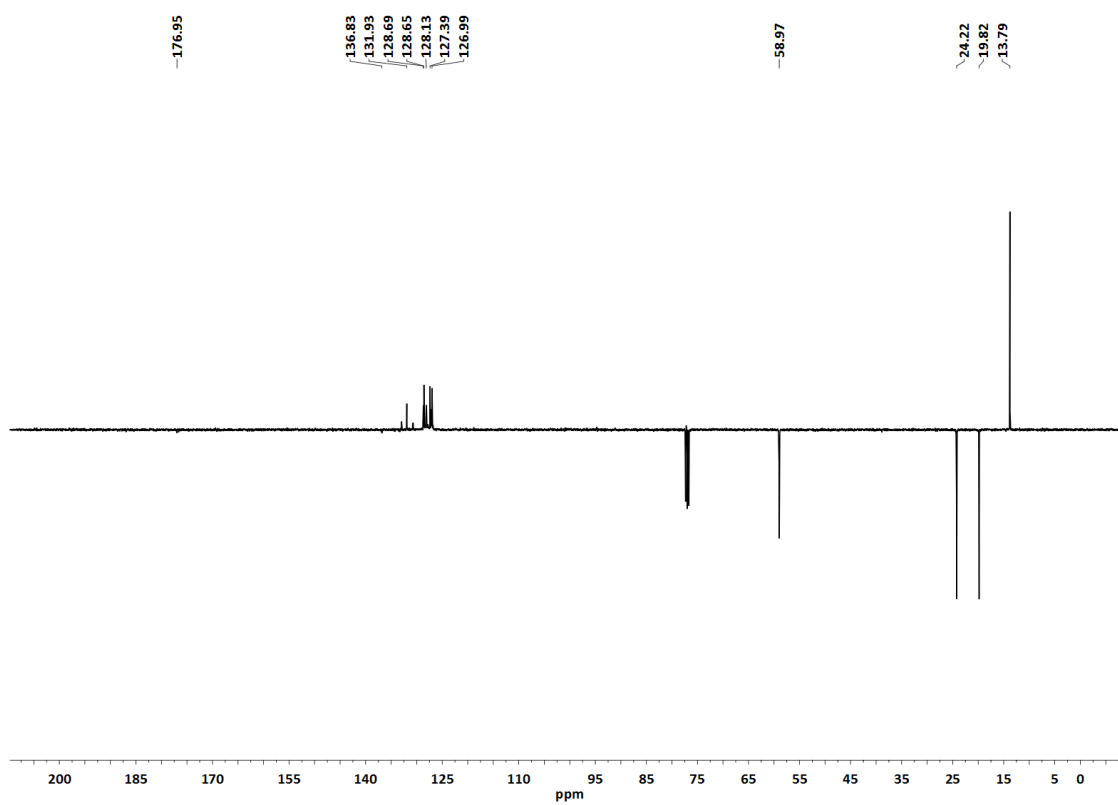


Figura A.1.162. Espectro de ^{13}C -RMN (APT) en CD_2Cl_2 del complejo **12a**.

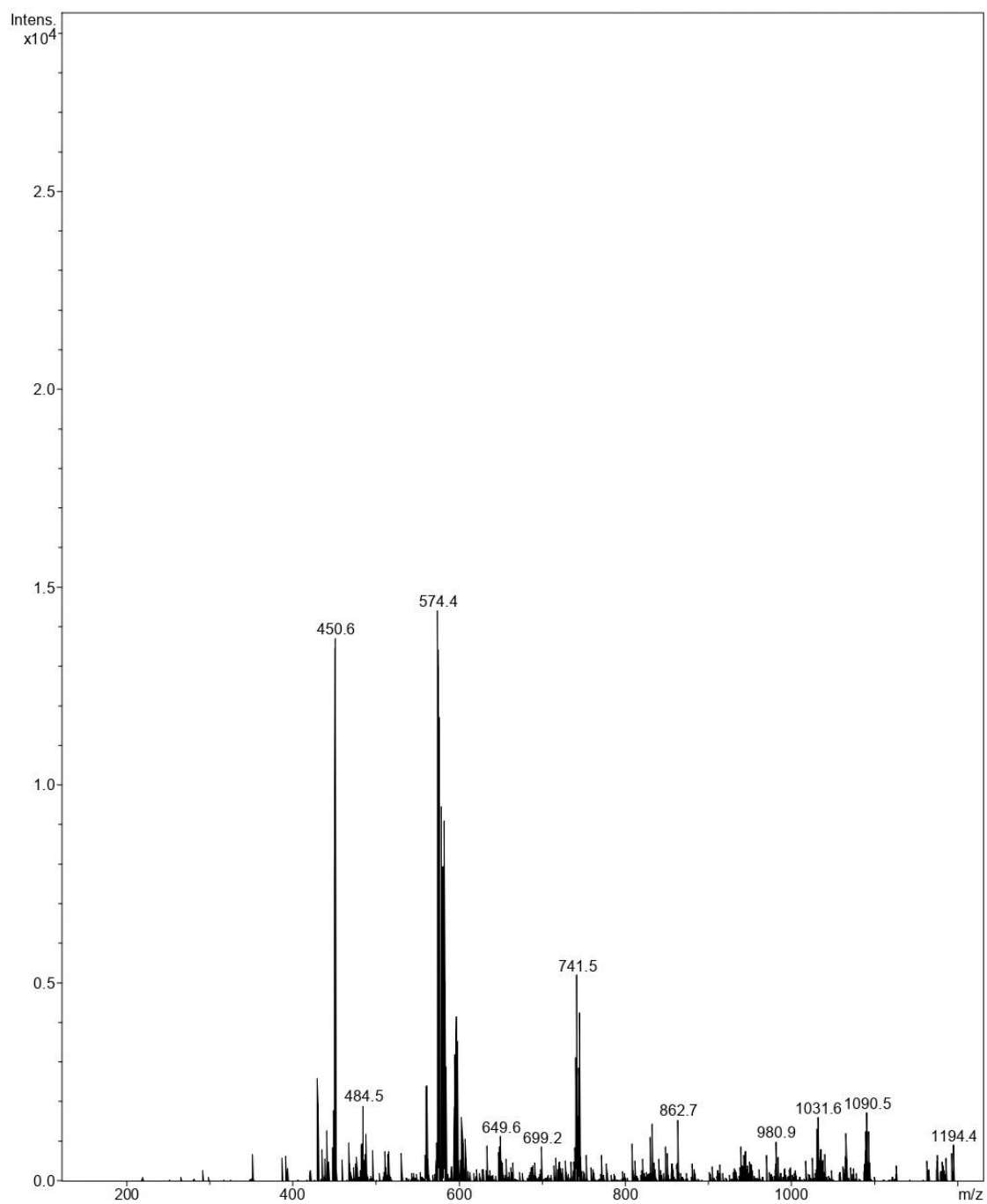


Figura A.1.63. Espectro de MS (ESI -) en CD_2Cl_2 del complejo **12a**.

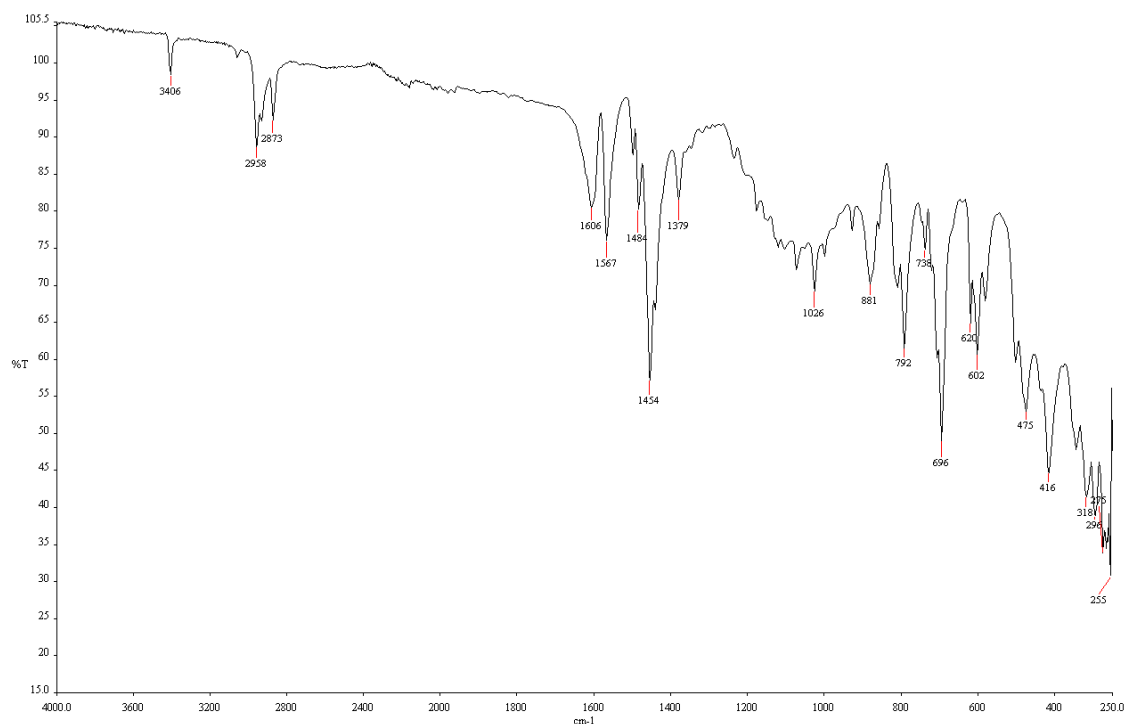


Figura A.1.164. Espectro de IR del complejo **12b**.

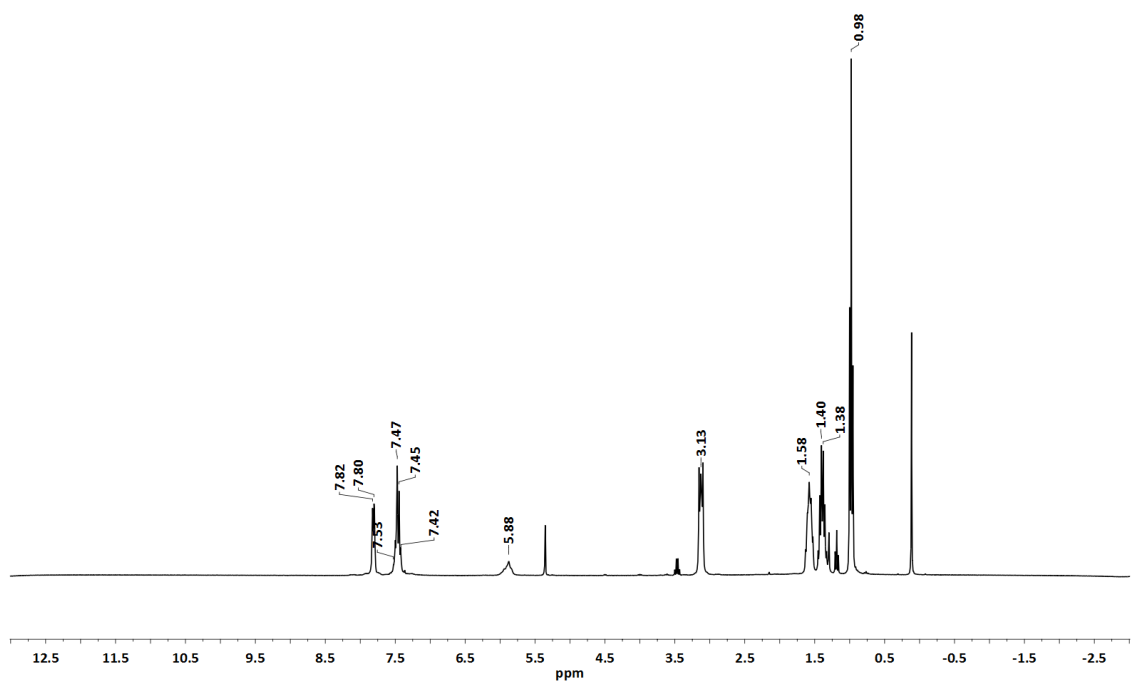


Figura A.1.165. Espectro de ¹H-RMN en CD₂Cl₂ del complejo **12b**.

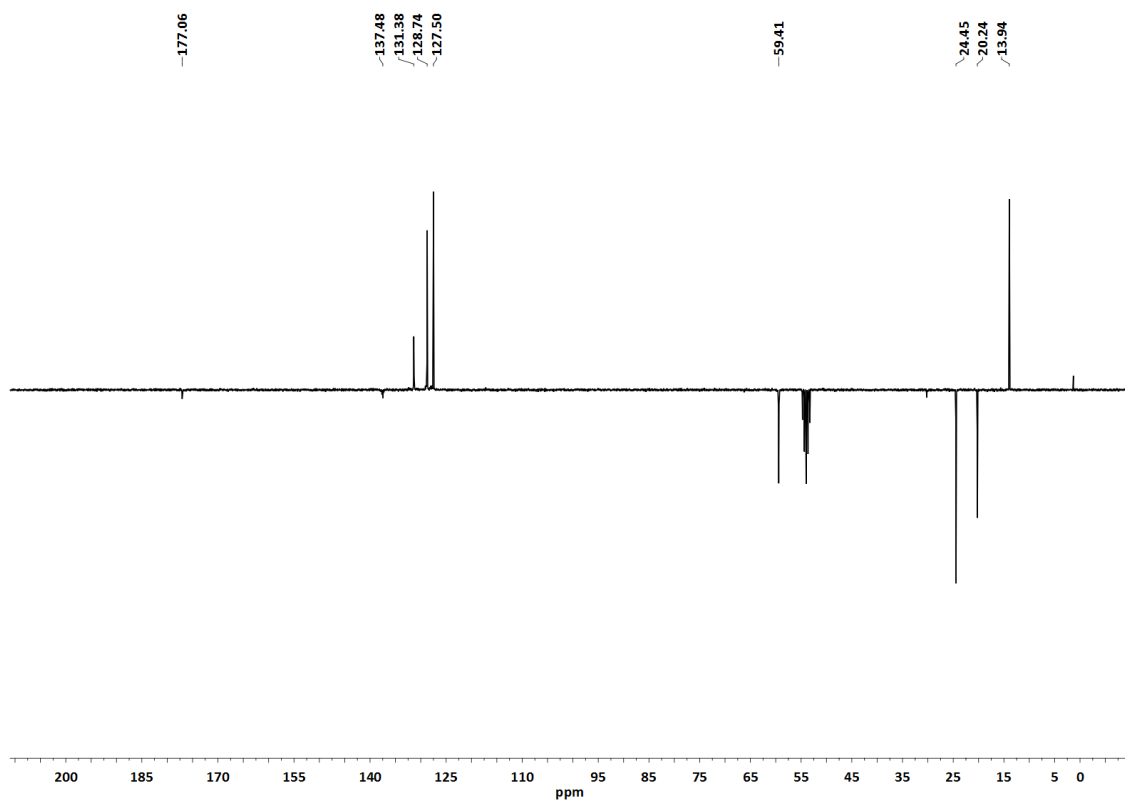


Figura A.1.166. Espectro de ^{13}C -RMN (APT) en CD_2Cl_2 del complejo **12b**.

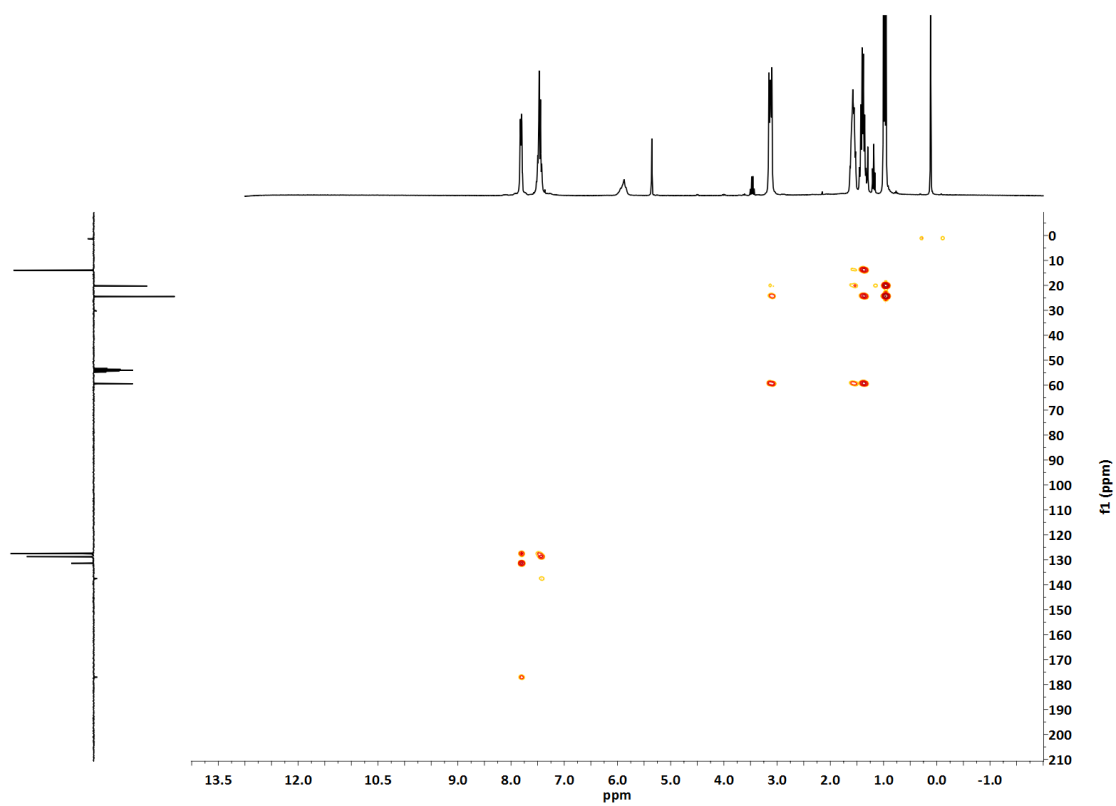


Figura A.1.167. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HMBC en CD_2Cl_2 del complejo **12b**.

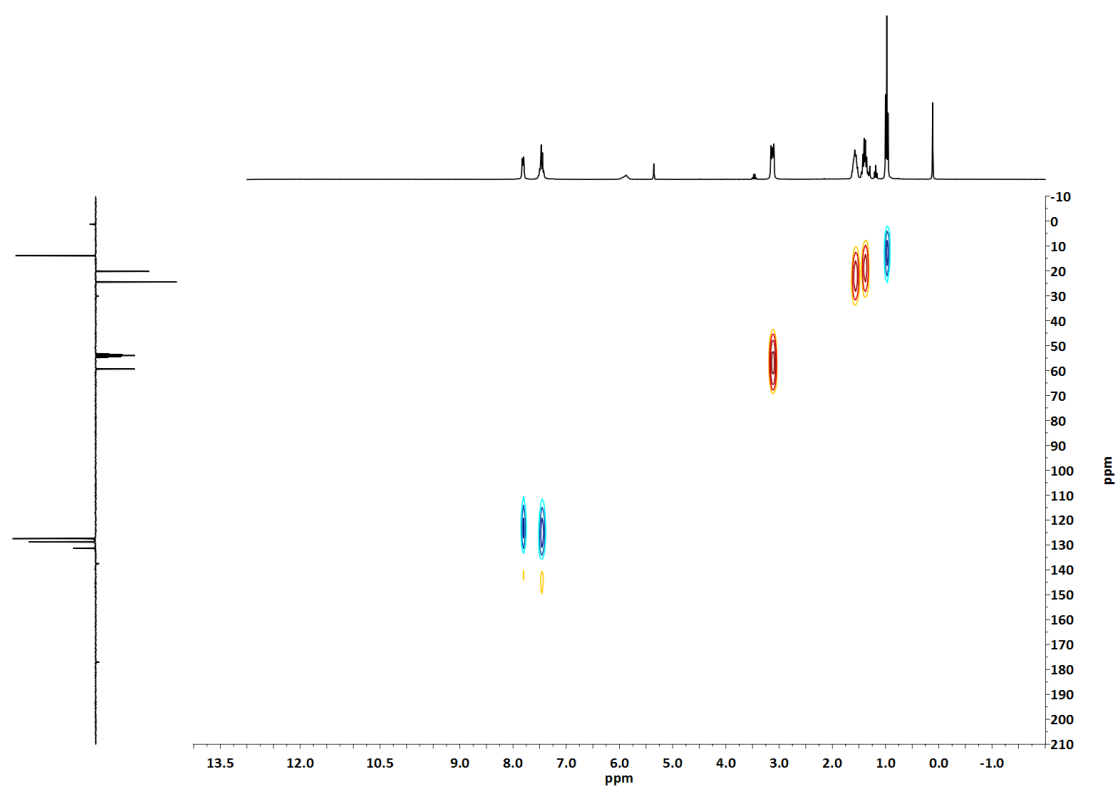


Figura A.1.168. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HSQC en CD_2Cl_2 del complejo **12b**.

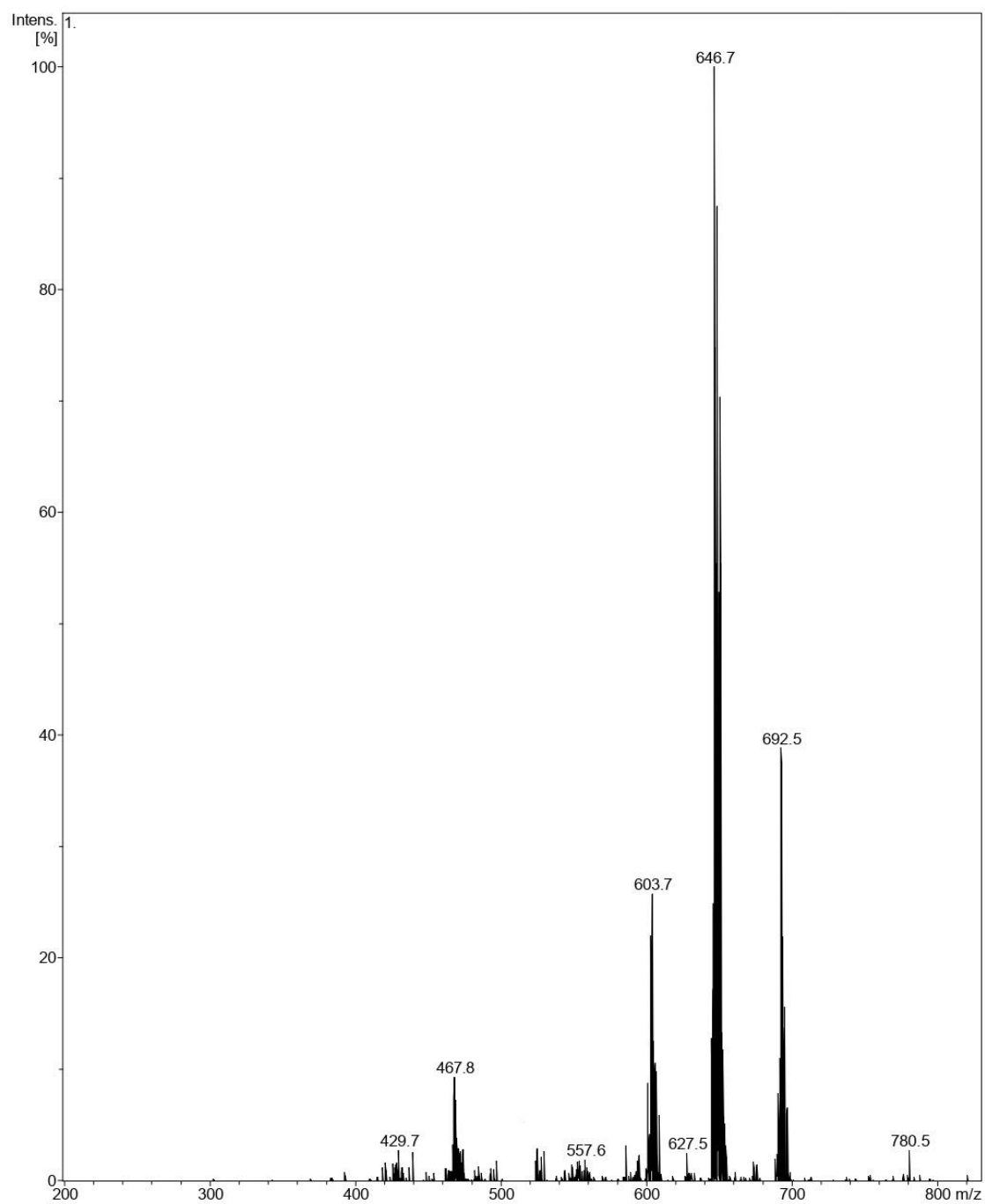


Figura A.1.169. Espectro de MS (ESI -) en CD_2Cl_2 del complejo **12b**.

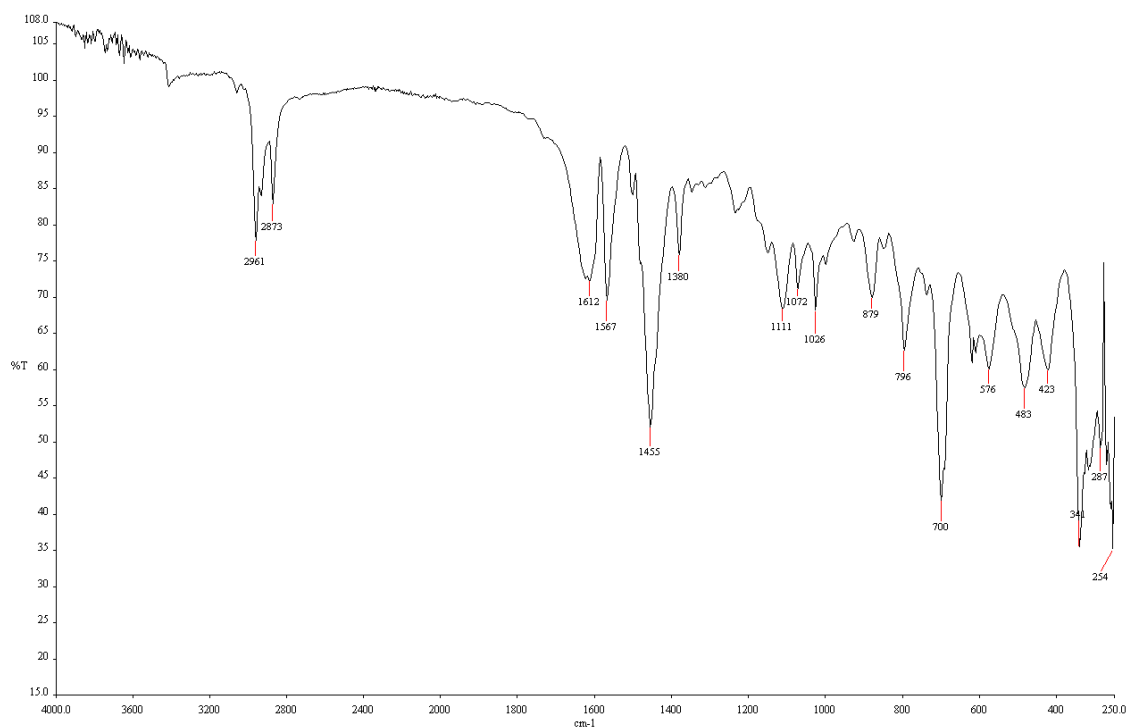


Figura A.1.170. Espectro de IR del complejo **12c**.

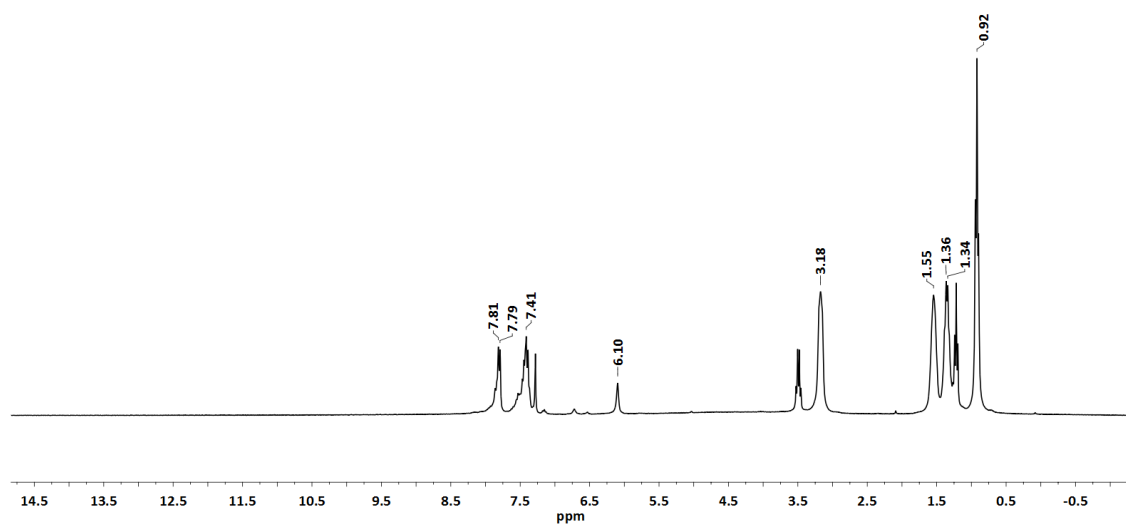


Figura A.1.171. Espectro de ^1H -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **12c**.

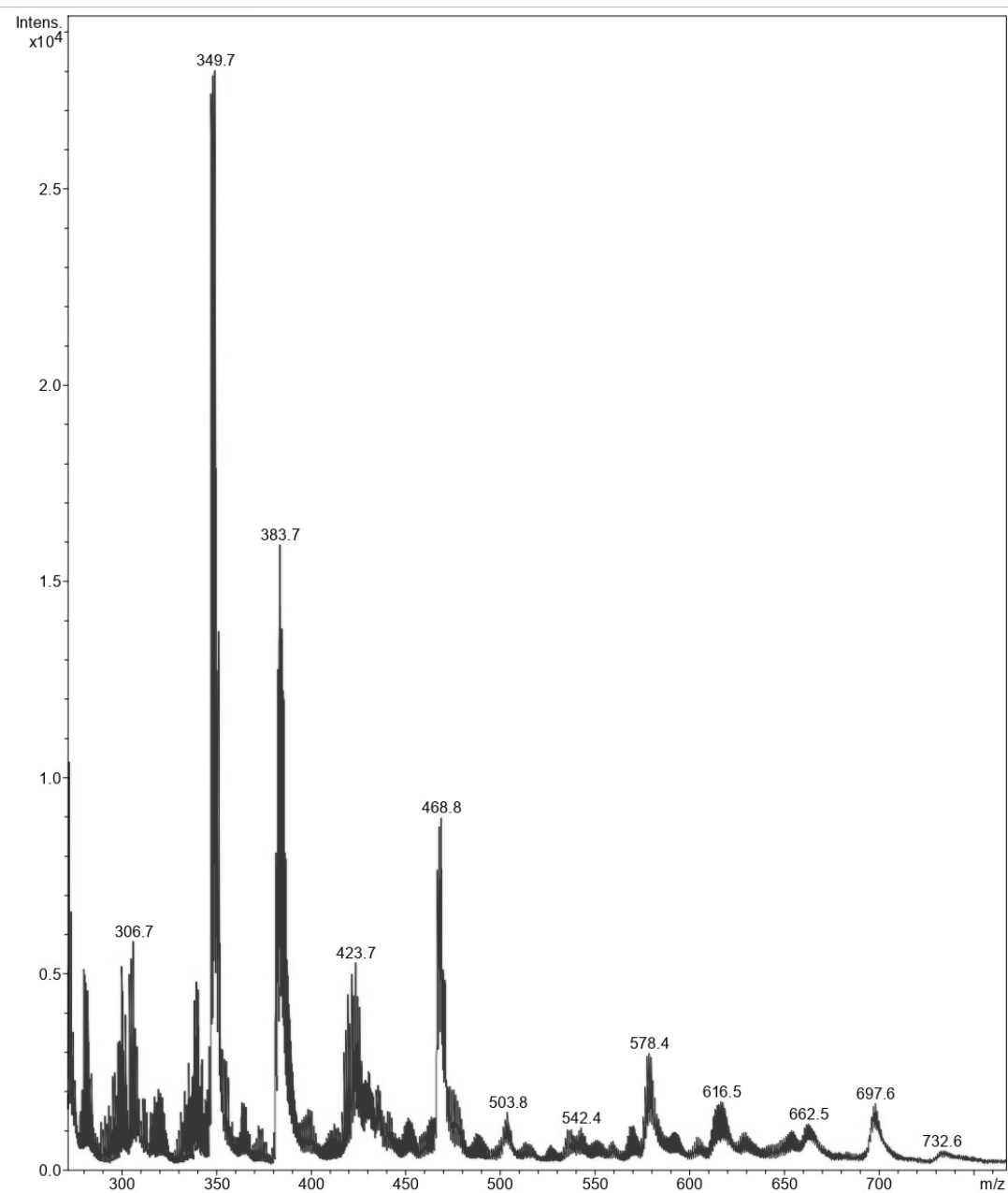


Figura A.1.172. Espectro de MS (ESI-) en CD_2Cl_2 del complejo **12c**.

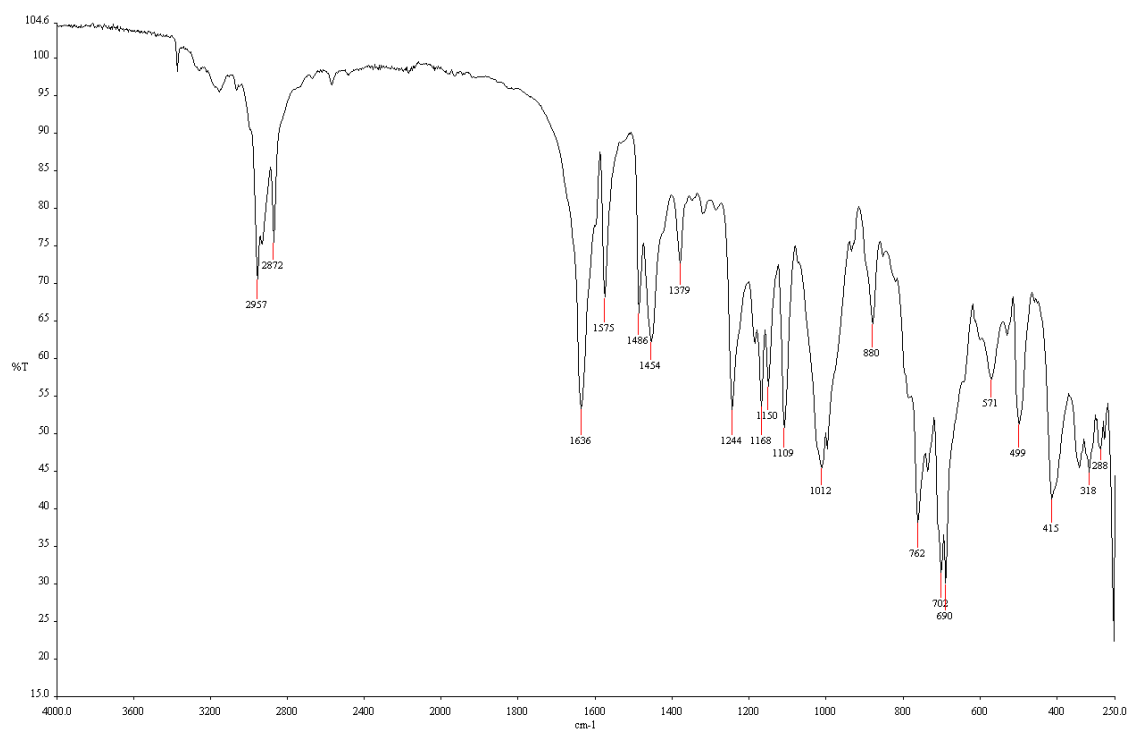


Figura A.1.173. Espectro de IR del complejo **13**.

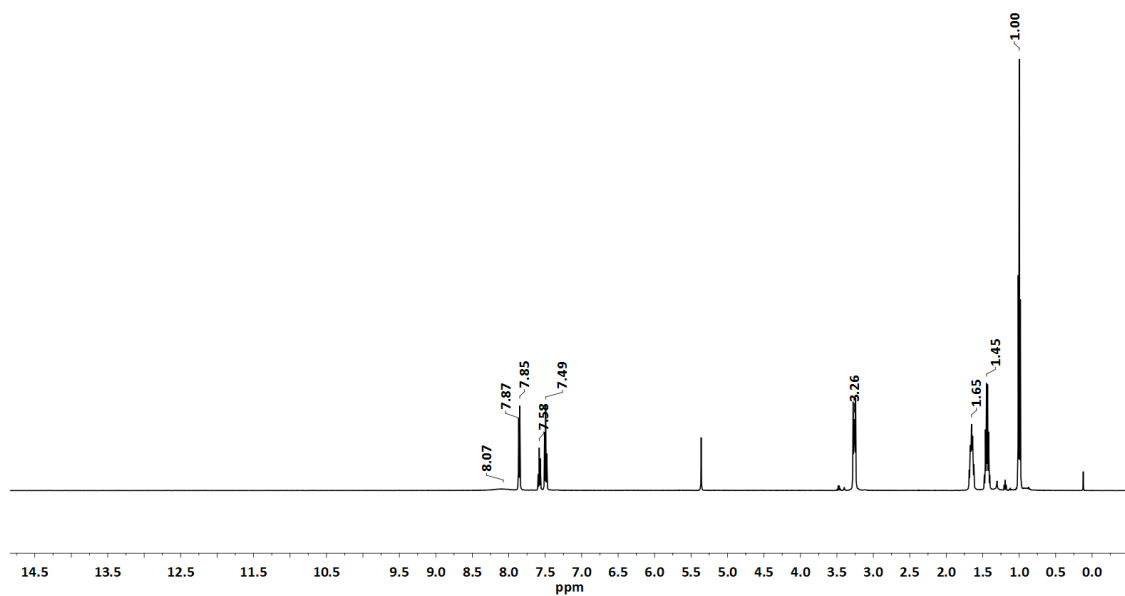


Figura A.1.174. Espectro de ¹H-RMN en CD₂Cl₂ del complejo **13**.

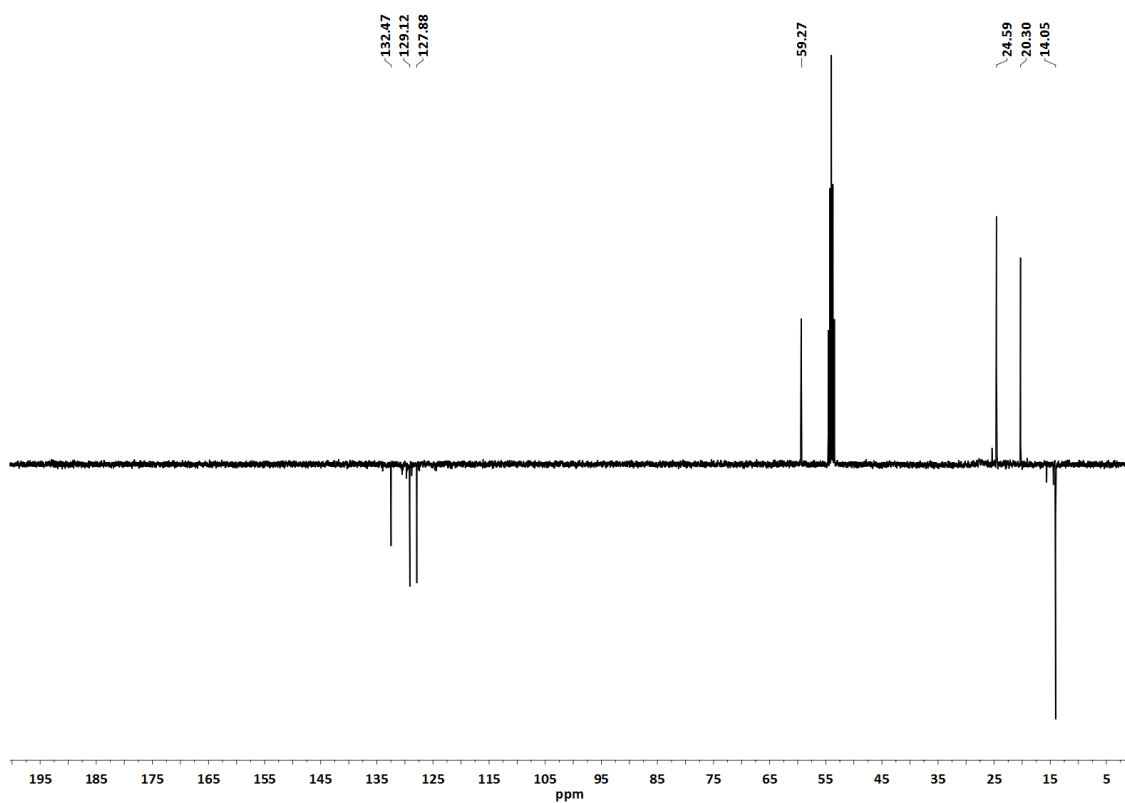


Figura A.1.175. Espectro de ^{13}C -RMN (APT) en CD_2Cl_2 del complejo **13**.

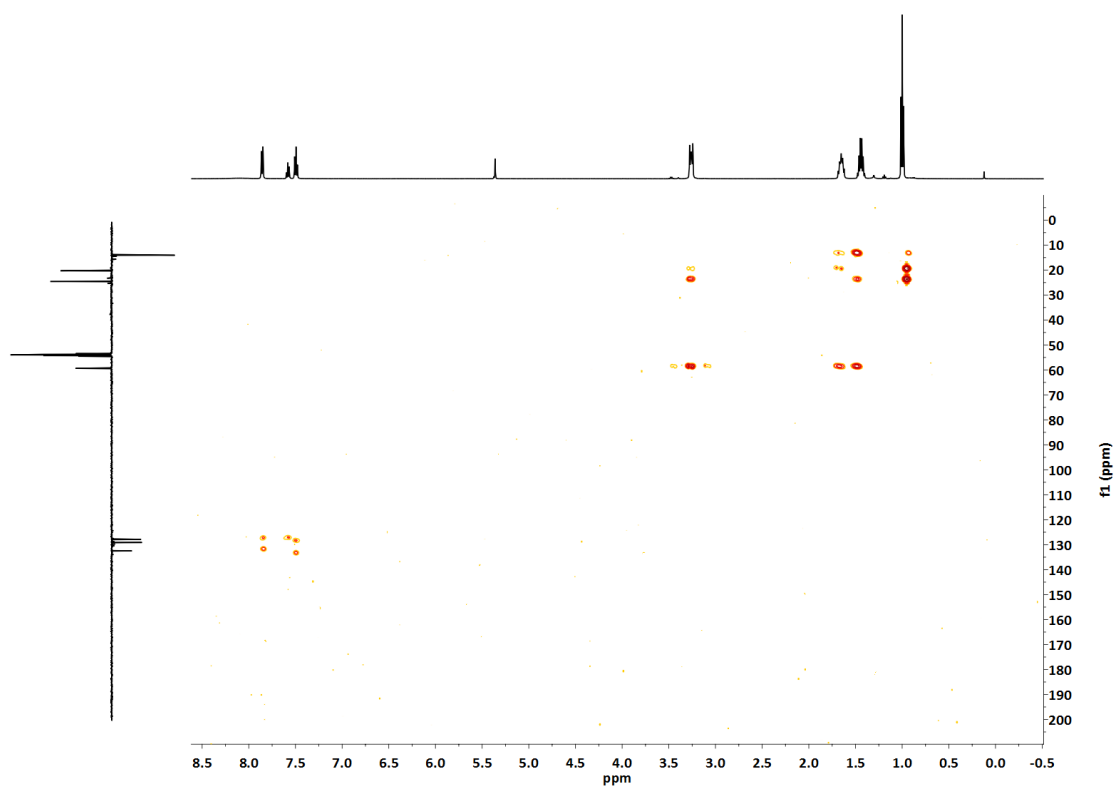


Figura A.1.176. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HMBC en CD_2Cl_2 del complejo **13**.

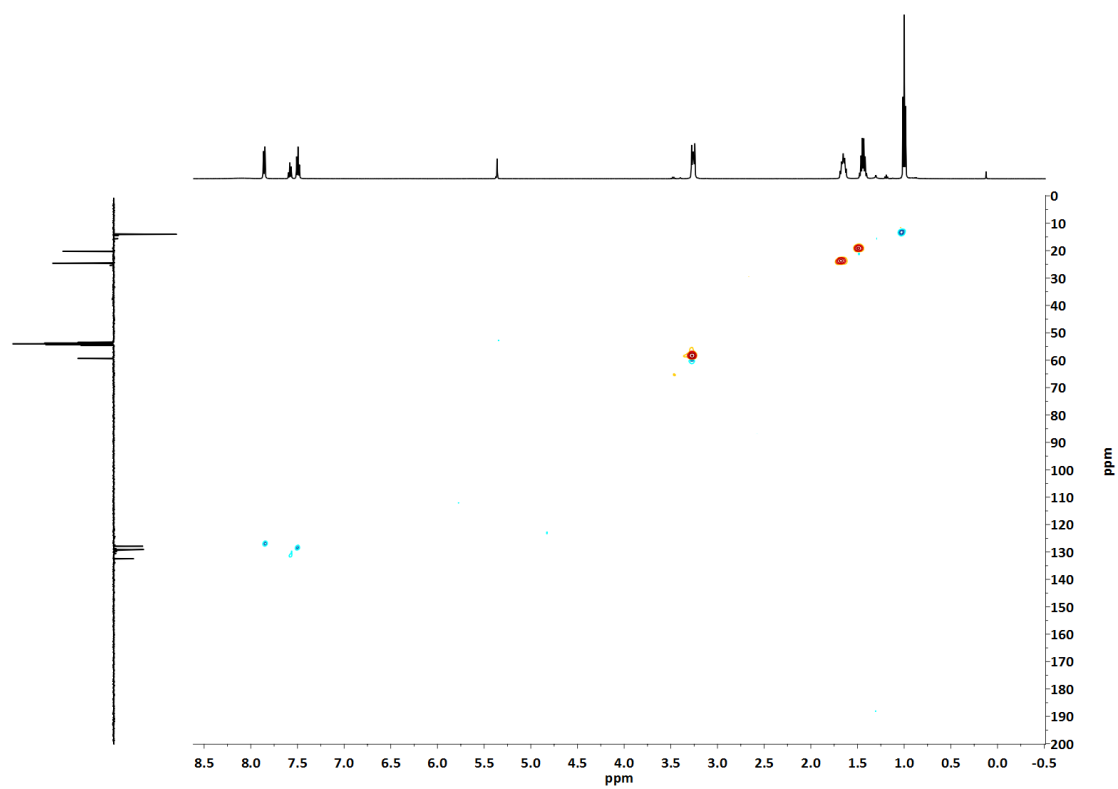


Figura A.1.177. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HSQC en CD_2Cl_2 del complejo **13**.

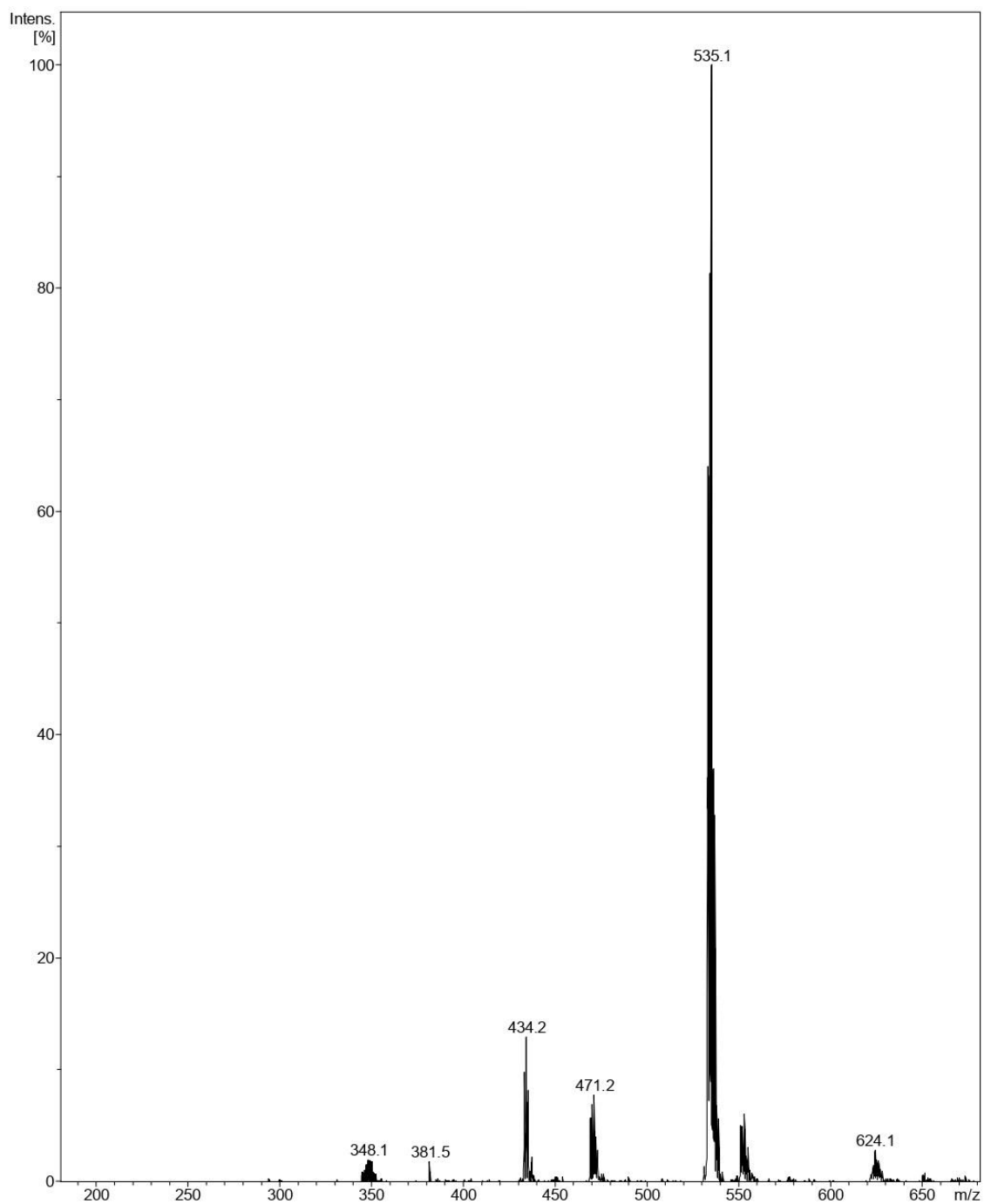


Figura A.1.178. Espectro de MS (ESI -) en CD_2Cl_2 del complejo **13**.

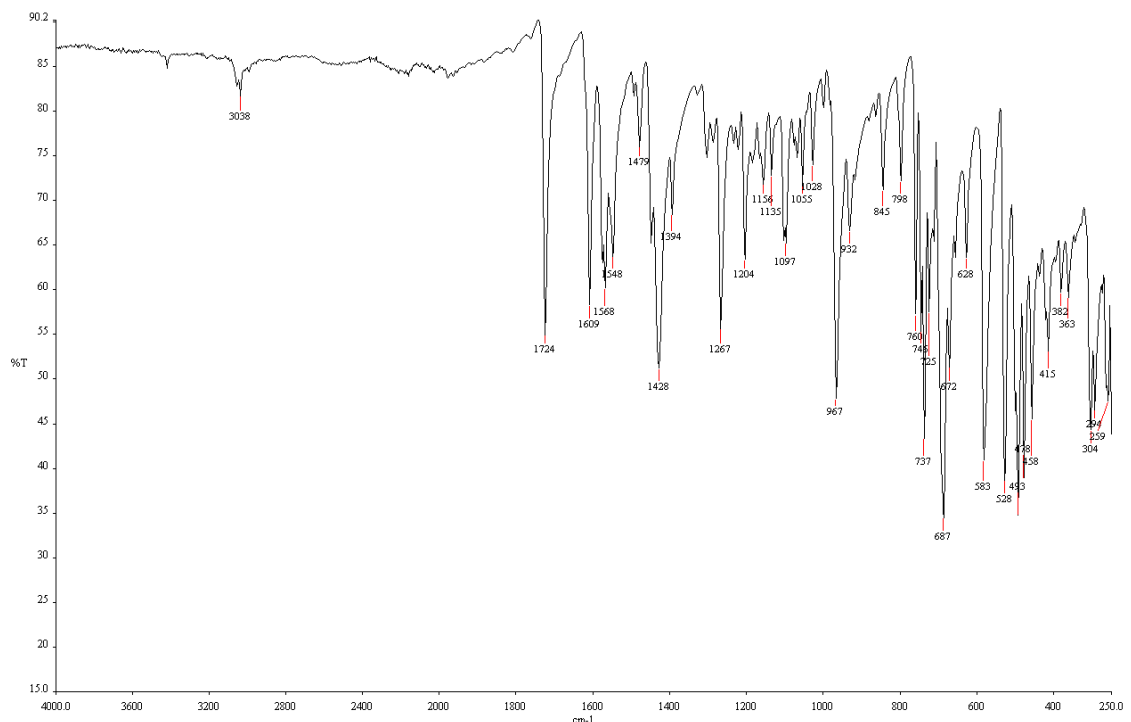


Figura A.1.179. Espectro de IR del complejo **14**.

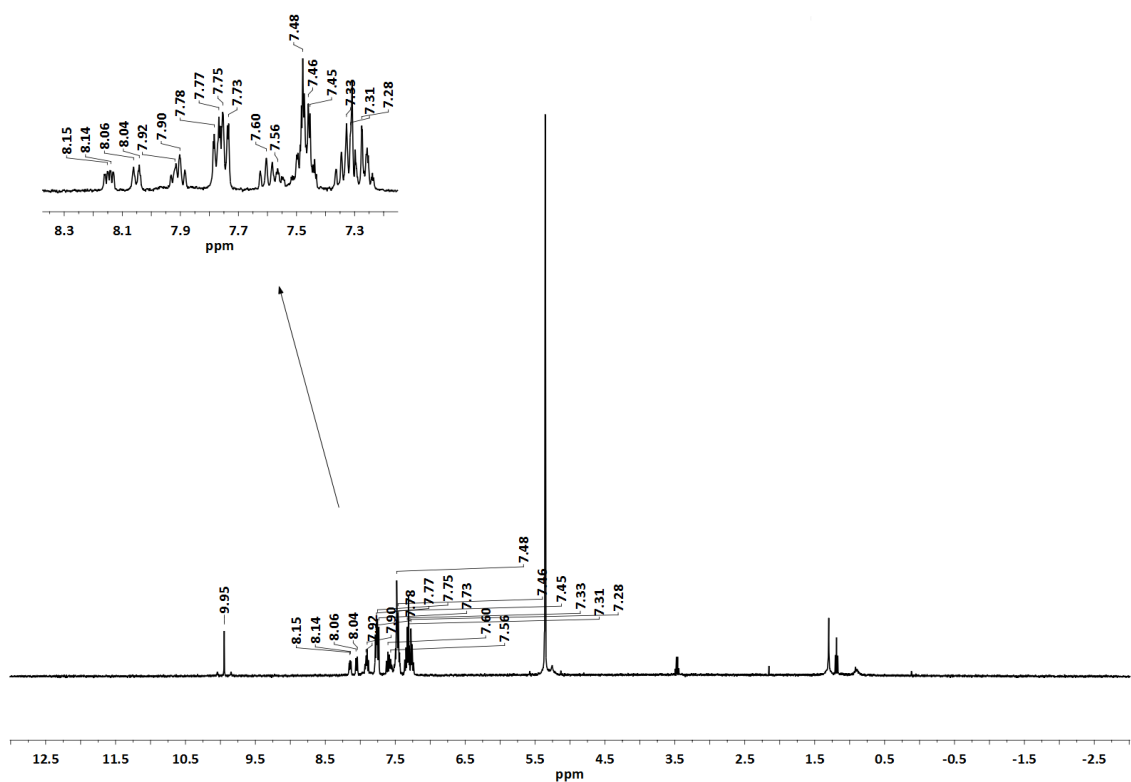


Figura A.1.180. Espectro de ^1H -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **14**.

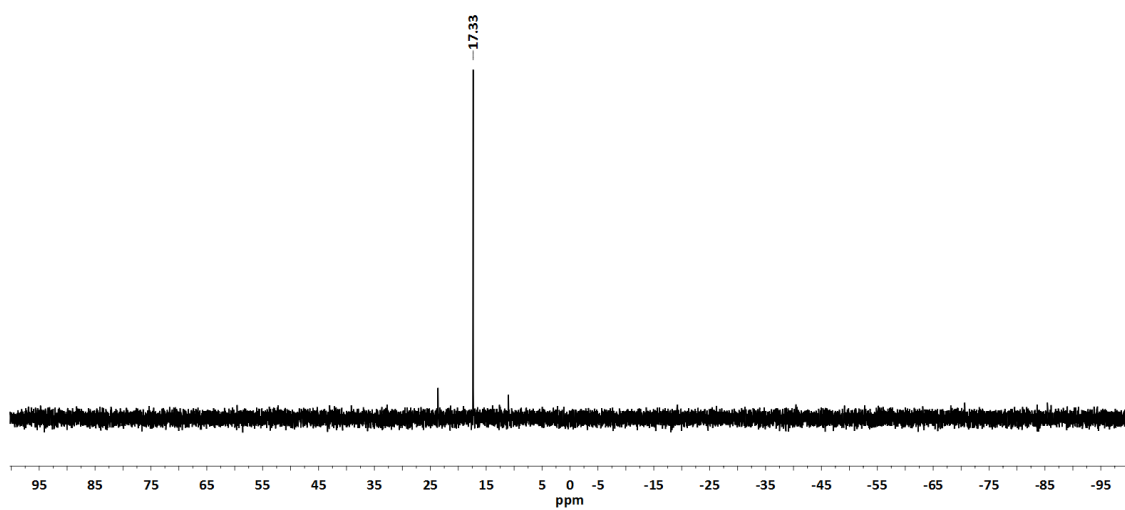


Figura A.1.181. Espectro de ^{31}P -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **14**.

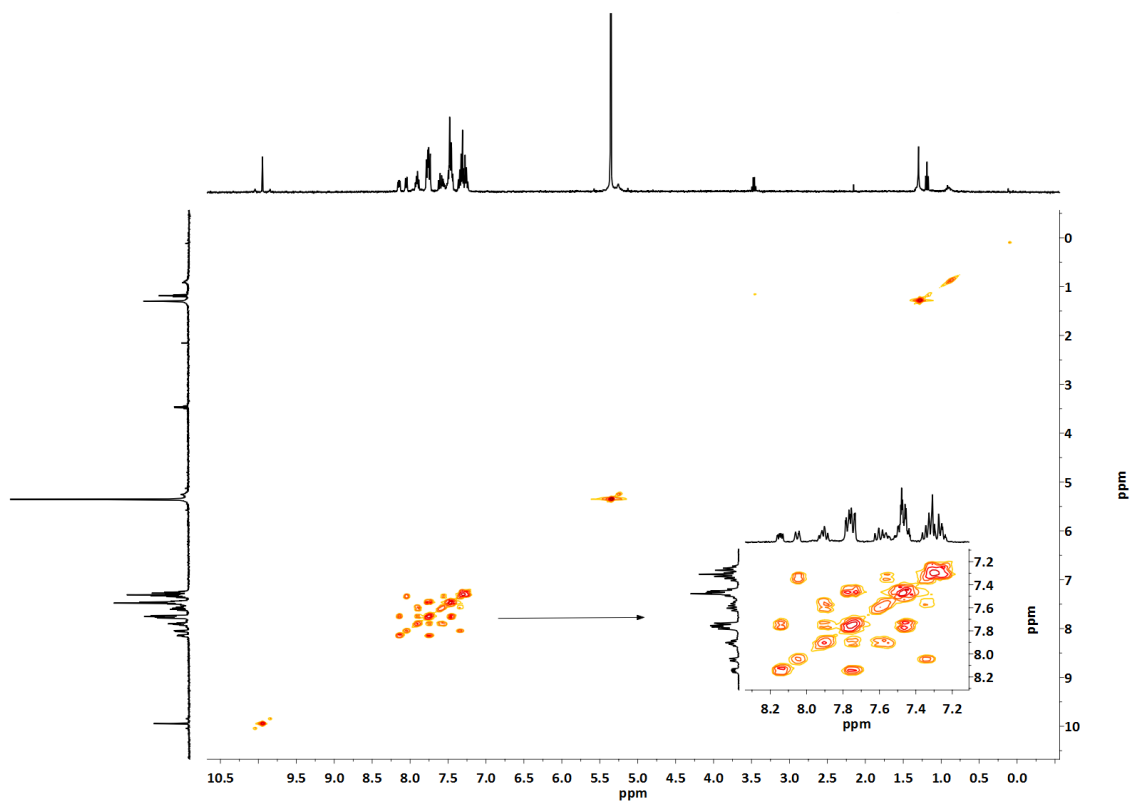


Figura A.1.182. Espectro bidimensional $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY en CD_2Cl_2 del complejo **14**.

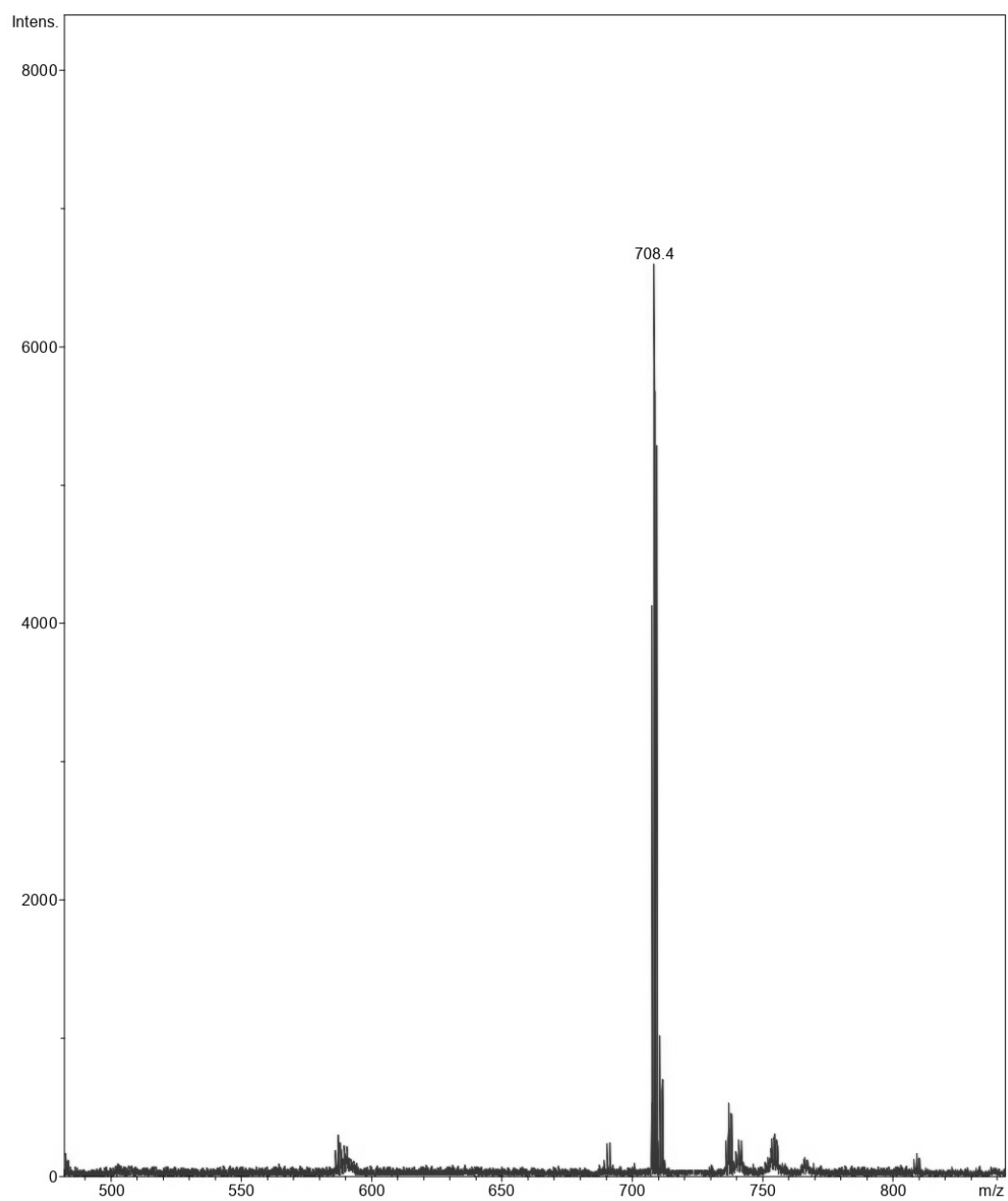


Figura A.1.183. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **14**.

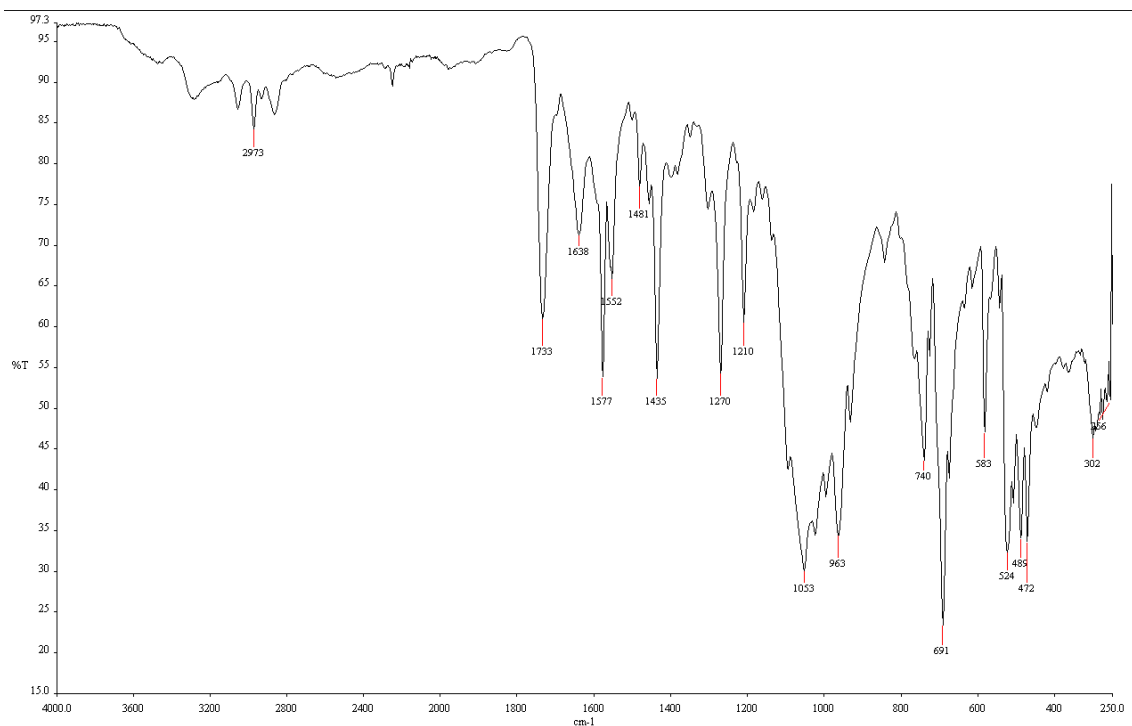


Figura A.1.184. Espectro de IR del complejo **15a**.

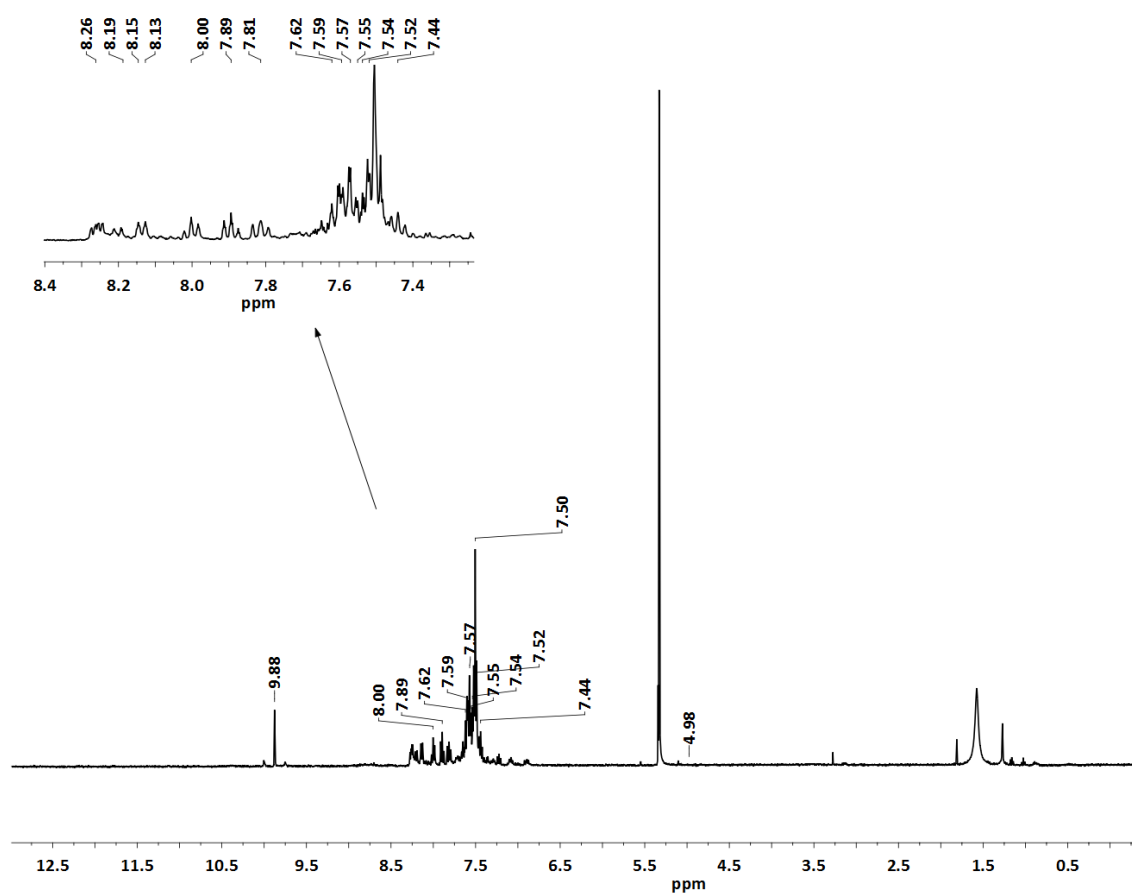


Figura A.1.185. Espectro de ^1H -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **15a**.

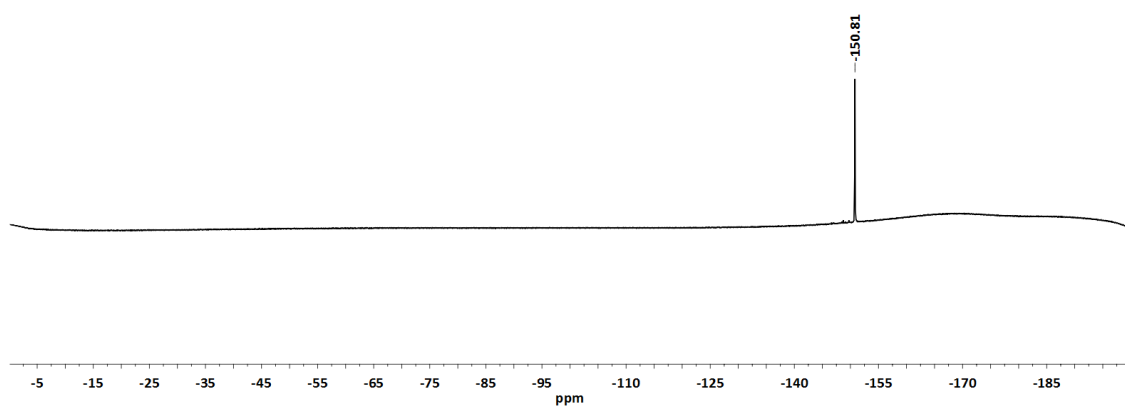


Figura A.1.186. Espectro de ^{19}F -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **15a**.

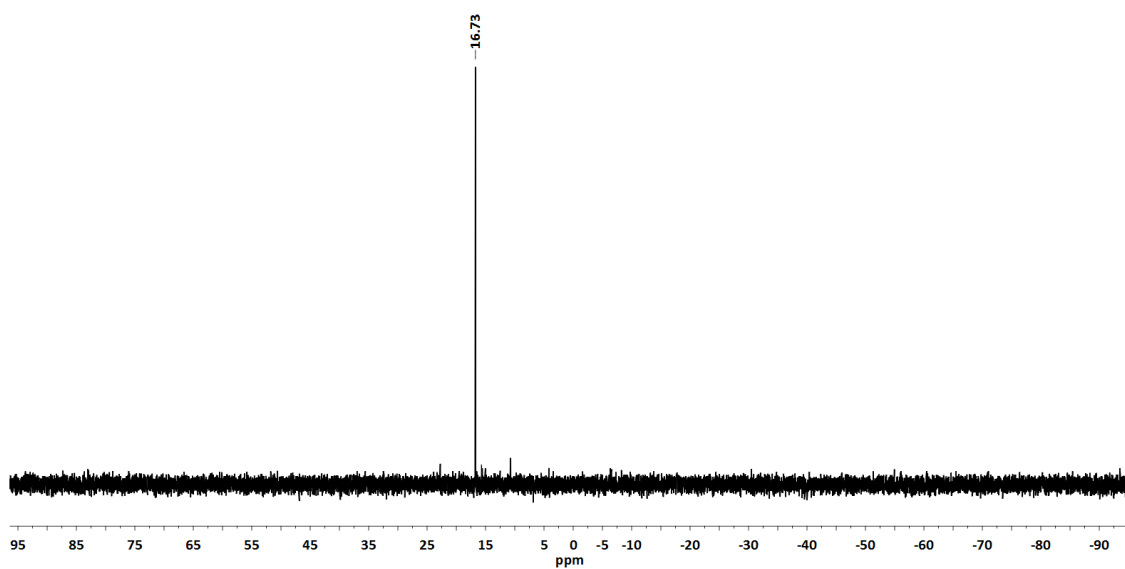


Figura A.1.187. Espectro de ^{31}P -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **15a**.

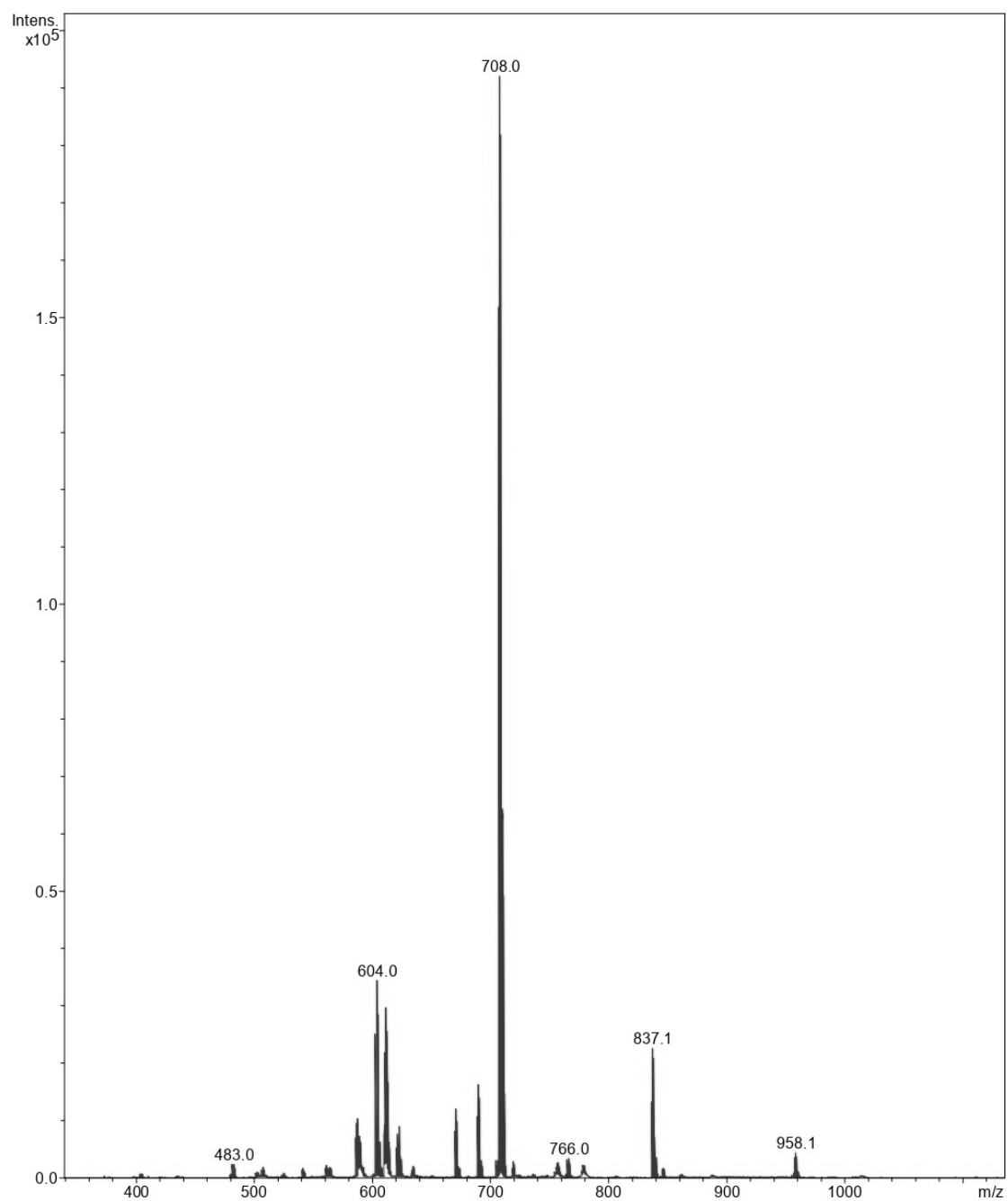


Figura A.1.188. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **15a**.

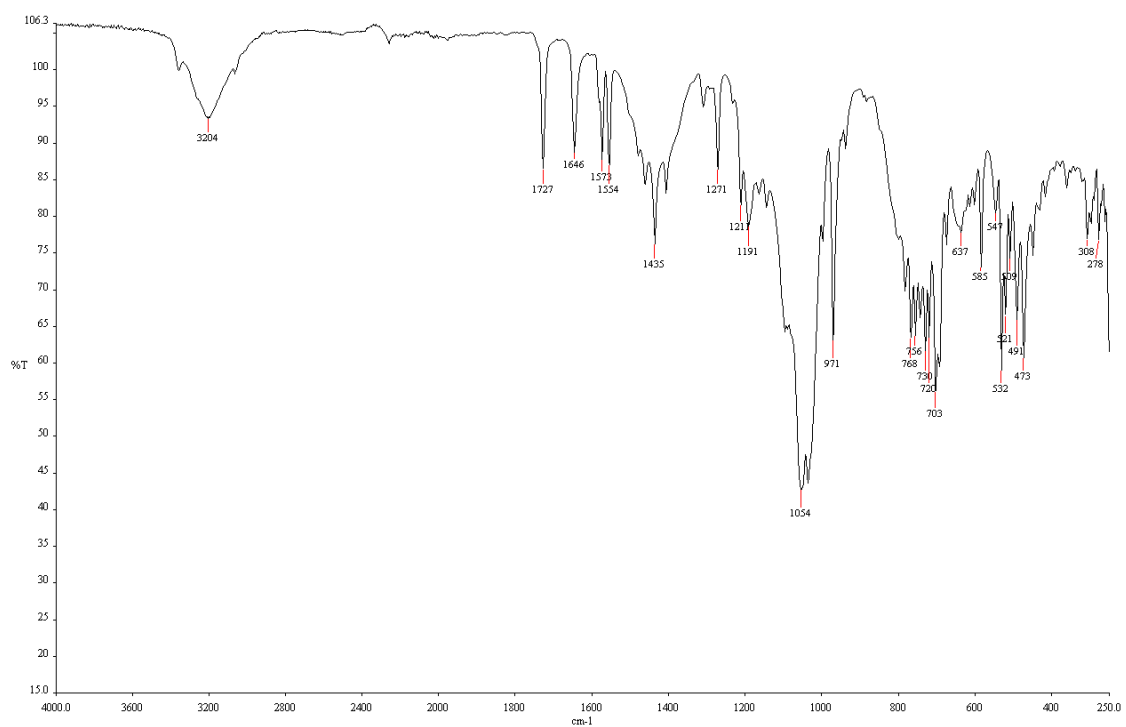


Figura A.1.189. Espectro de IR del complejo **15b**.

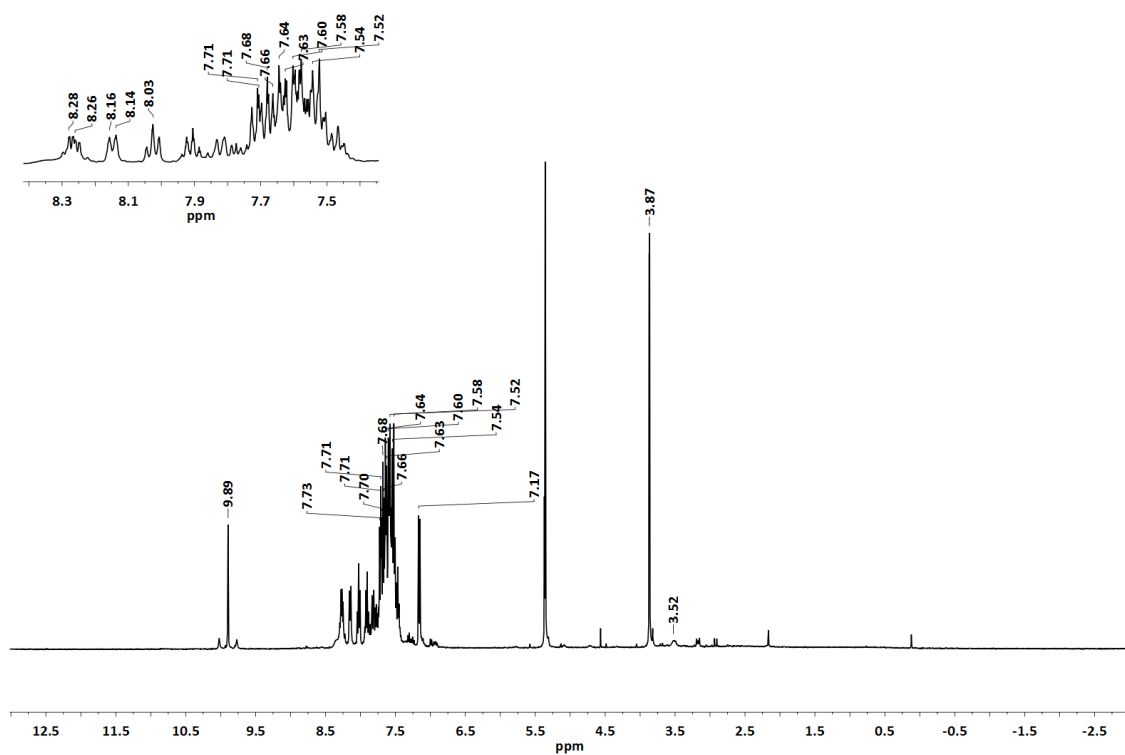


Figura A.1.190. Espectro de ^1H -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **15b**.

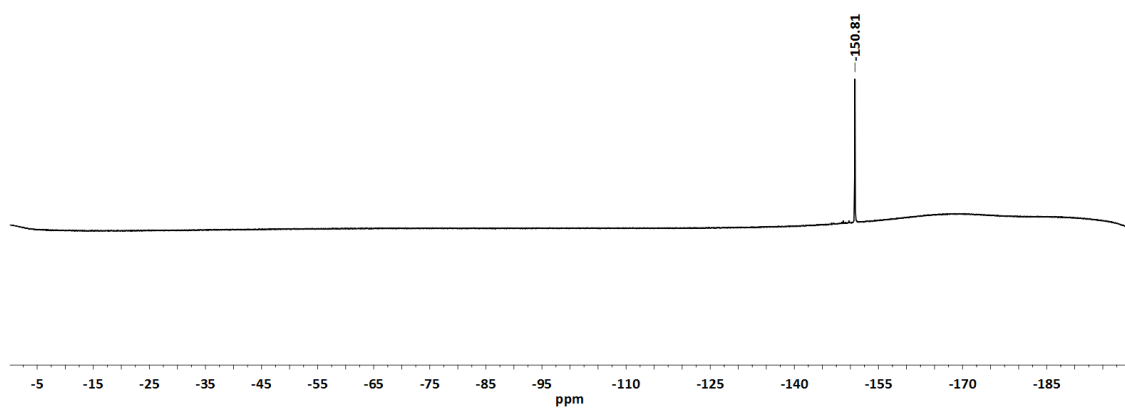


Figura A.1.191. Espectro de ^{19}F -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **15b**.

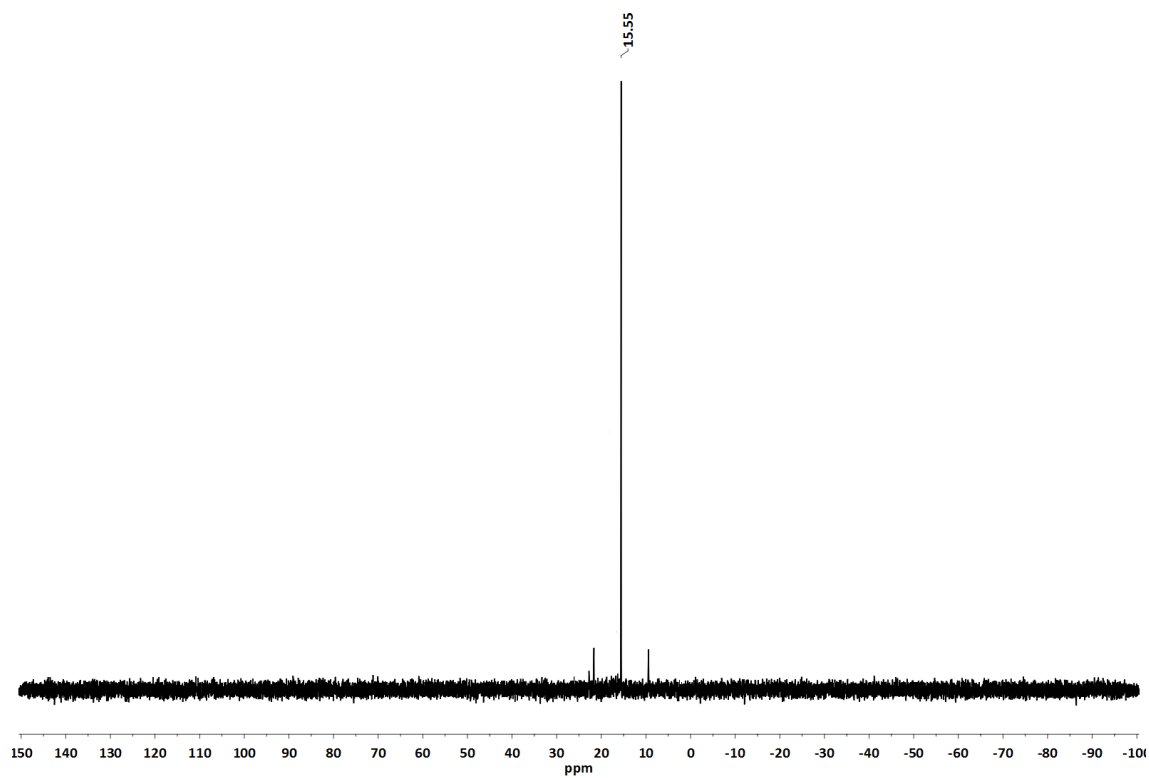


Figura A.1.192. Espectro de ^{31}P -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **15b**.

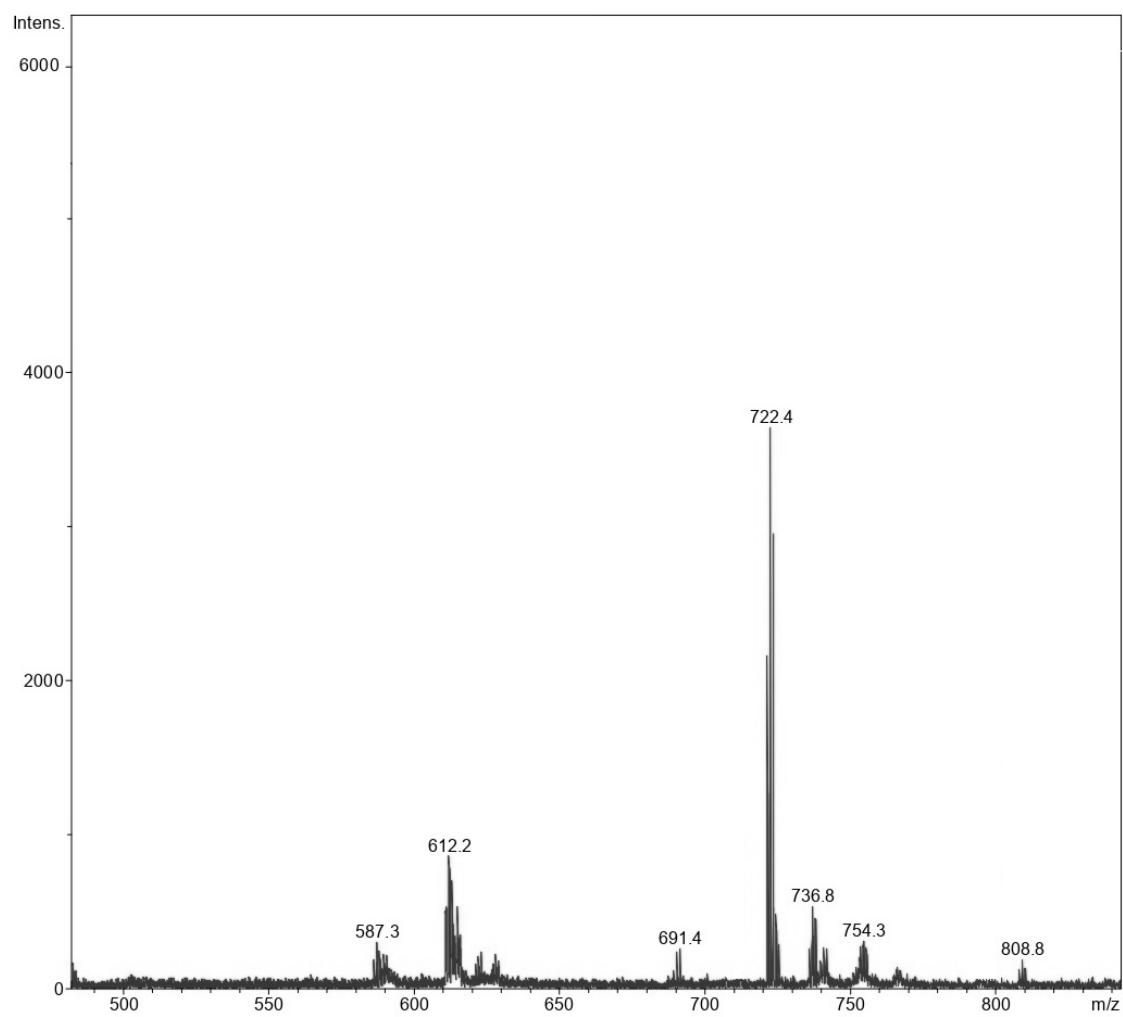


Figura A.1.193. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **15b**.

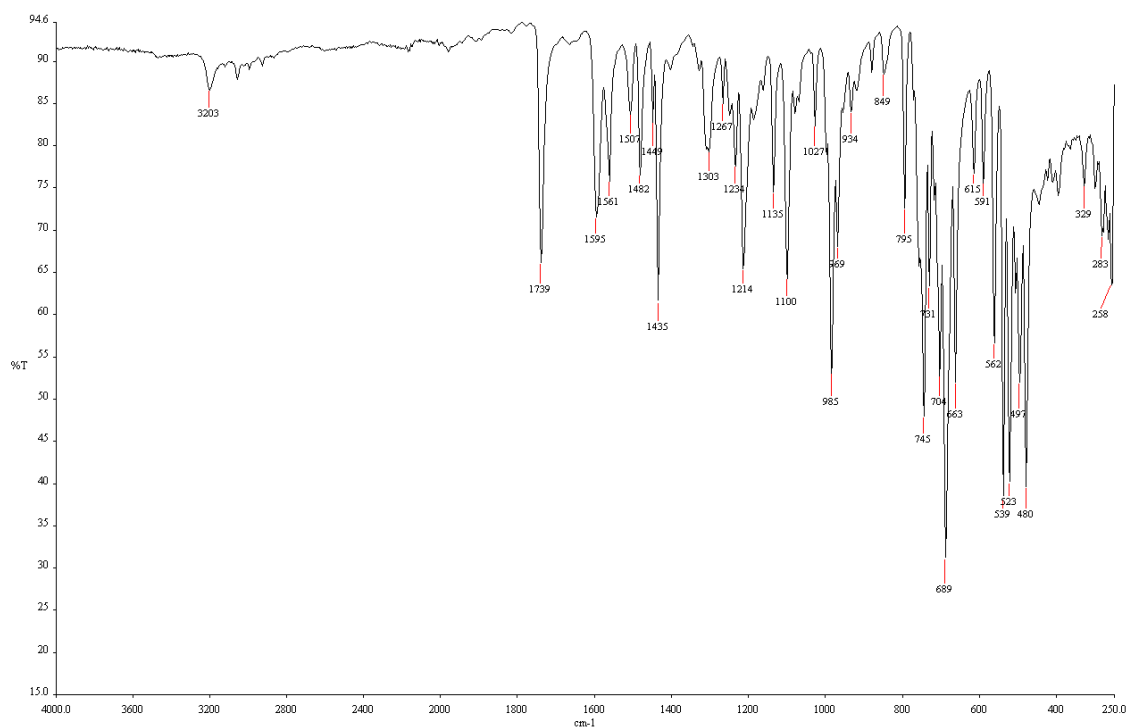


Figura A.1.194. Espectro de IR del complejo **16a**.

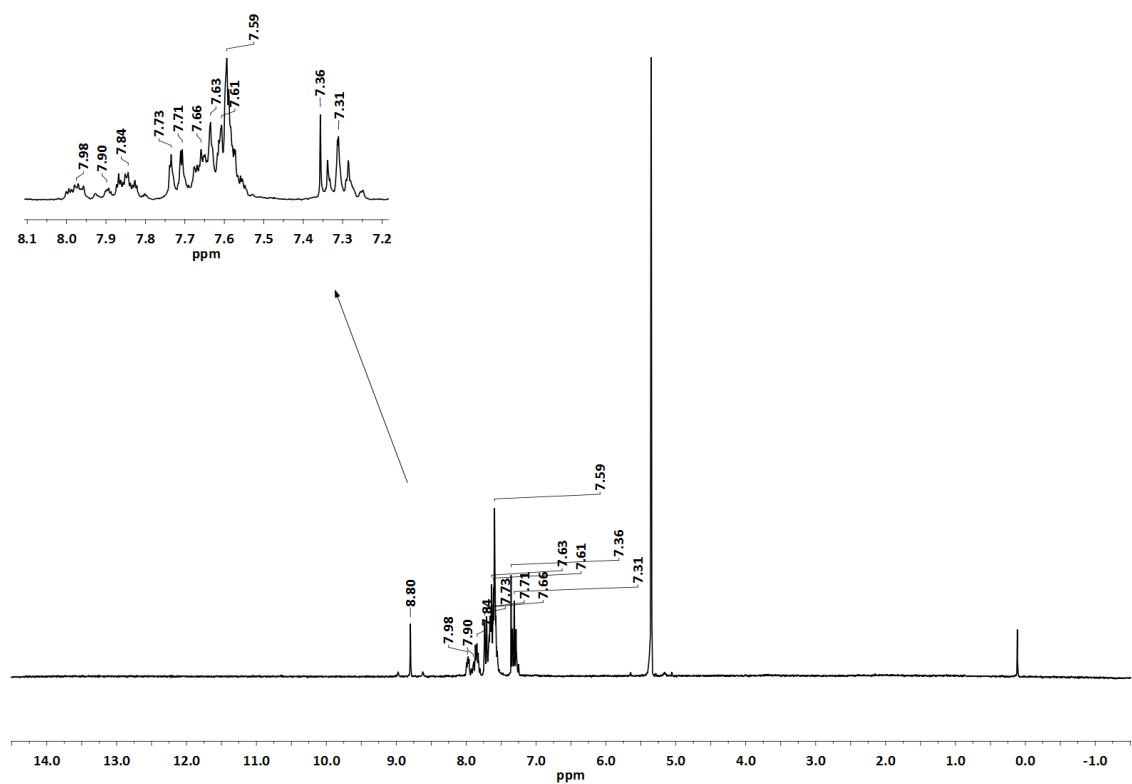


Figura A.1.195. Espectro de ^1H -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **16a**.

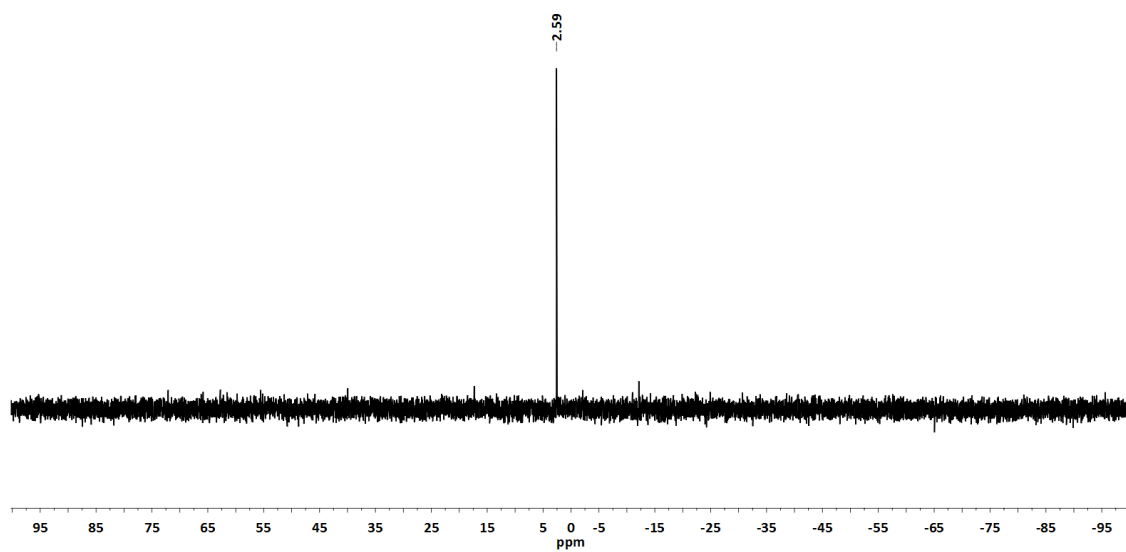


Figura A.1.196. Espectro de ^{31}P -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **16a**.

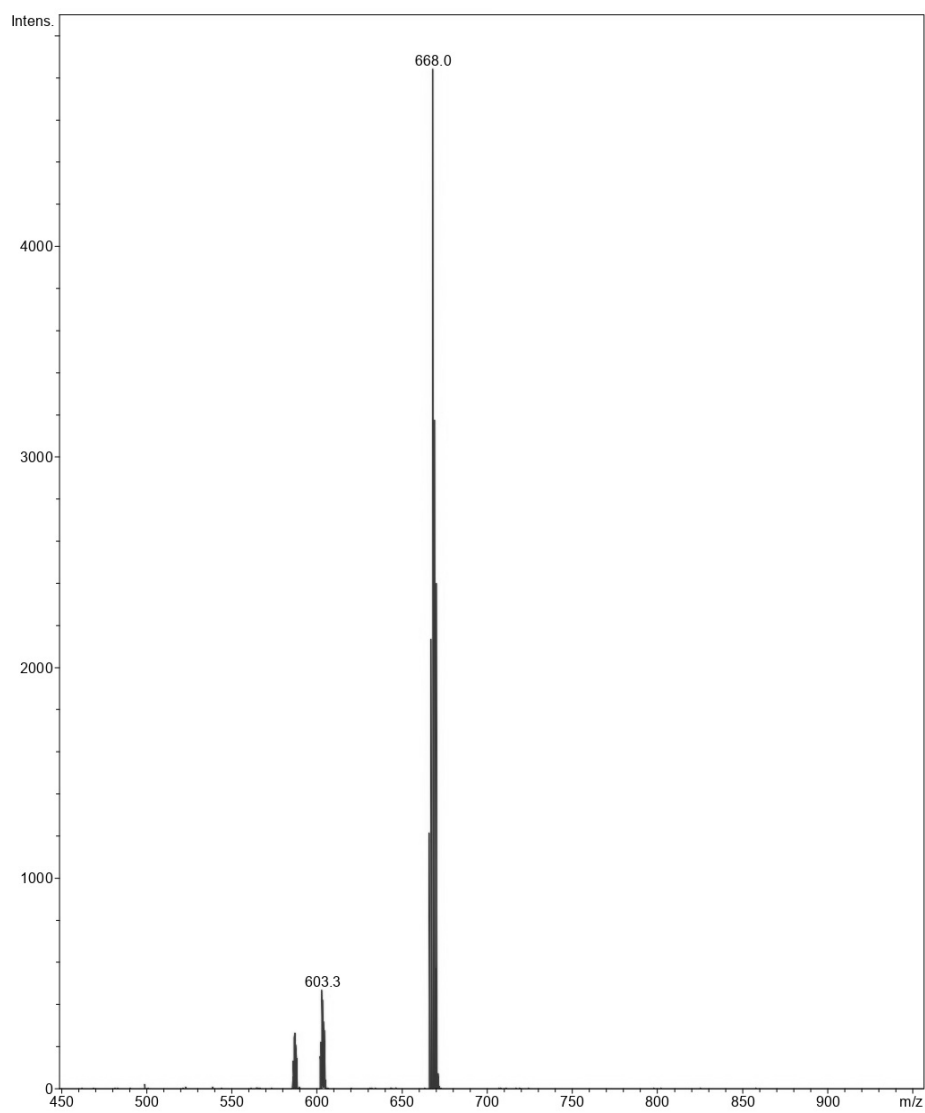


Figura A.1.197. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **16a**.

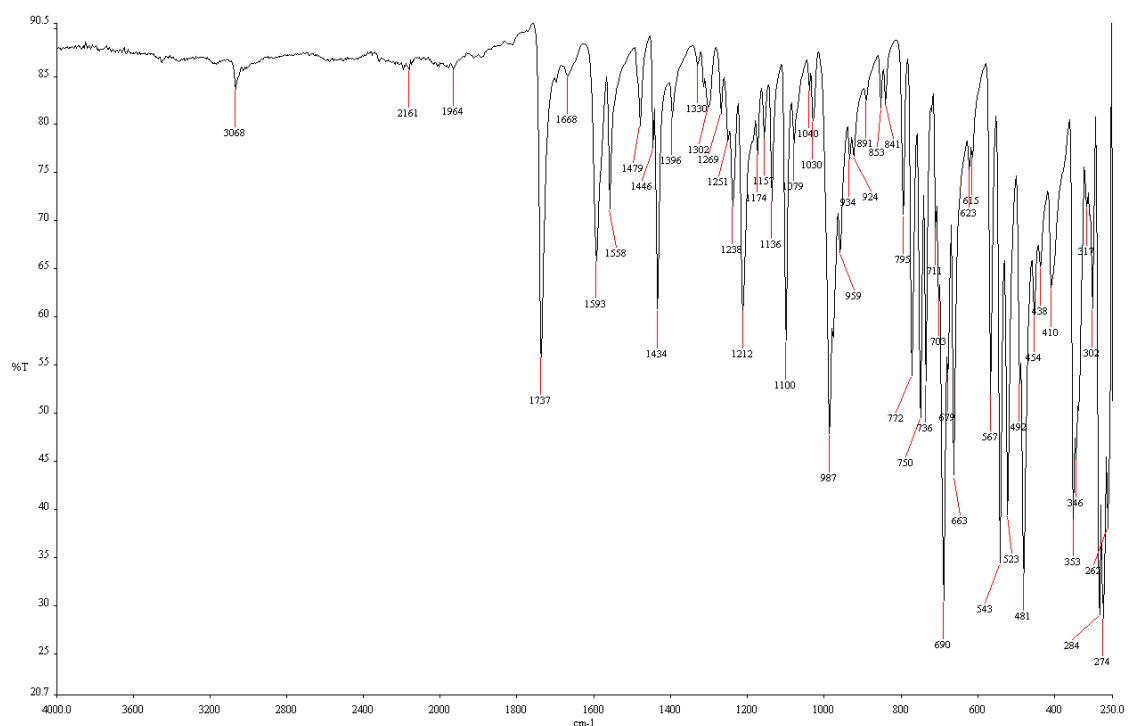


Figura A.1.198. Espectro de IR del complejo **16b**.

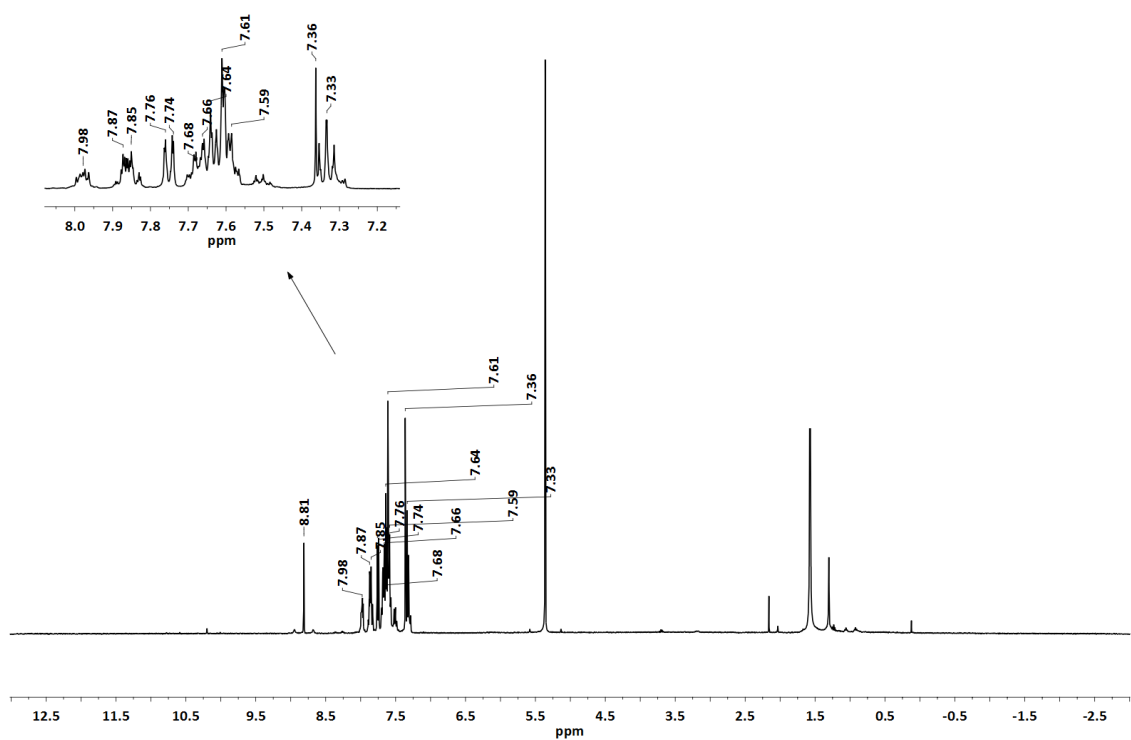


Figura A.1.199. Espectro de ^1H -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **16b**.

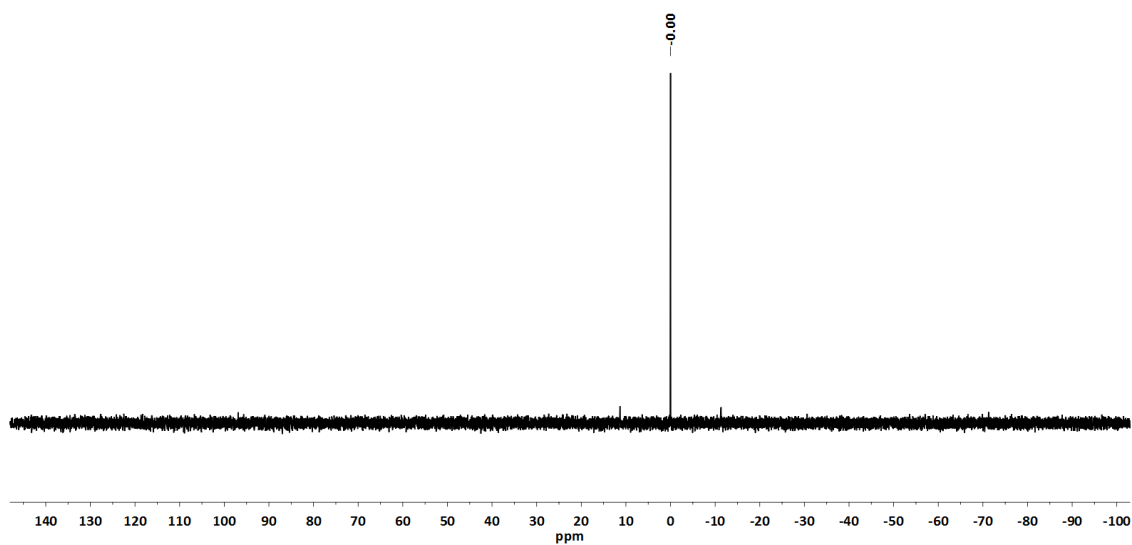


Figura A.1.200. Espectro de ^{31}P -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **16b**.

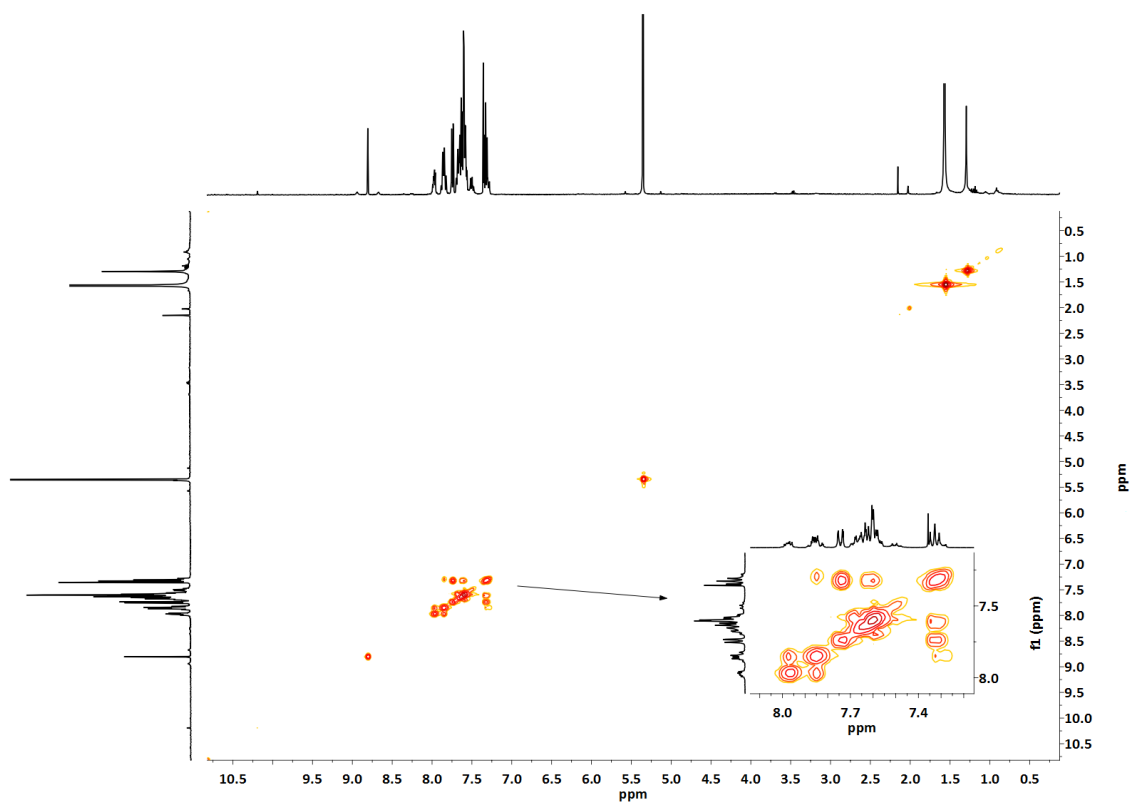


Figura A.1.201. Espectro bidimensional ^1H , ^1H -COSY en CD_2Cl_2 del complejo **16b**.

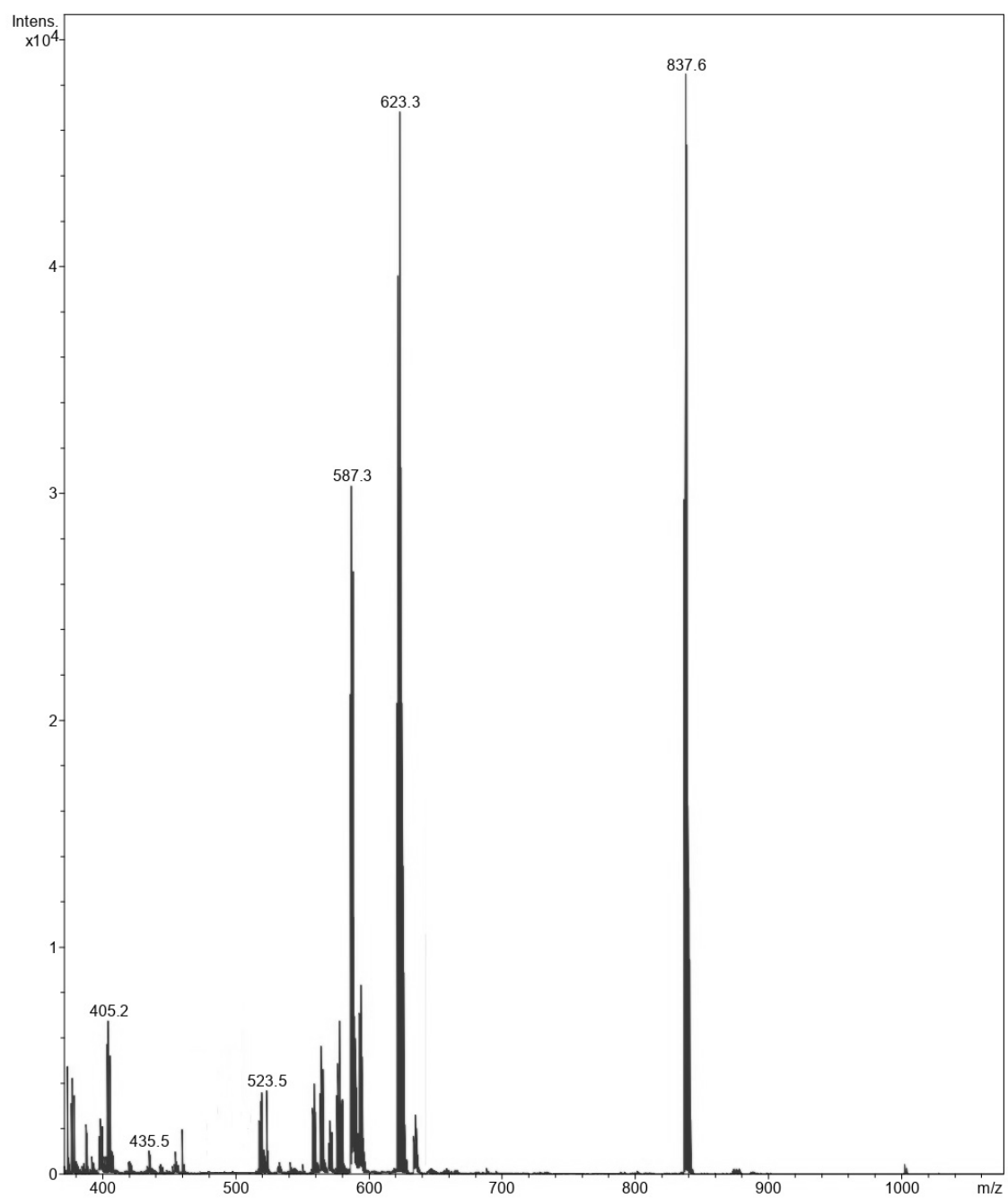


Figura A.1.202. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **16b**.



Figura A.1.203. Espectro de IR del complejo **17a**.

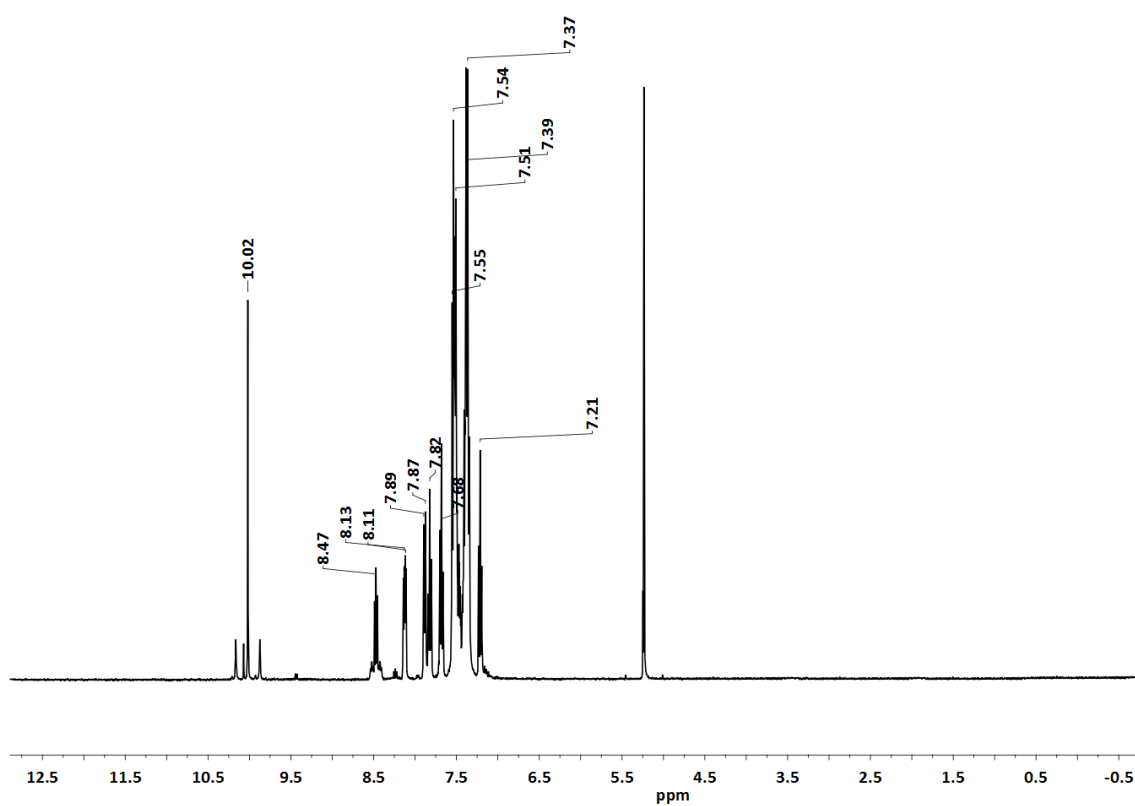


Figura A.1.204. Espectro de ¹H-RMN en CD₂Cl₂ del complejo **17a**.

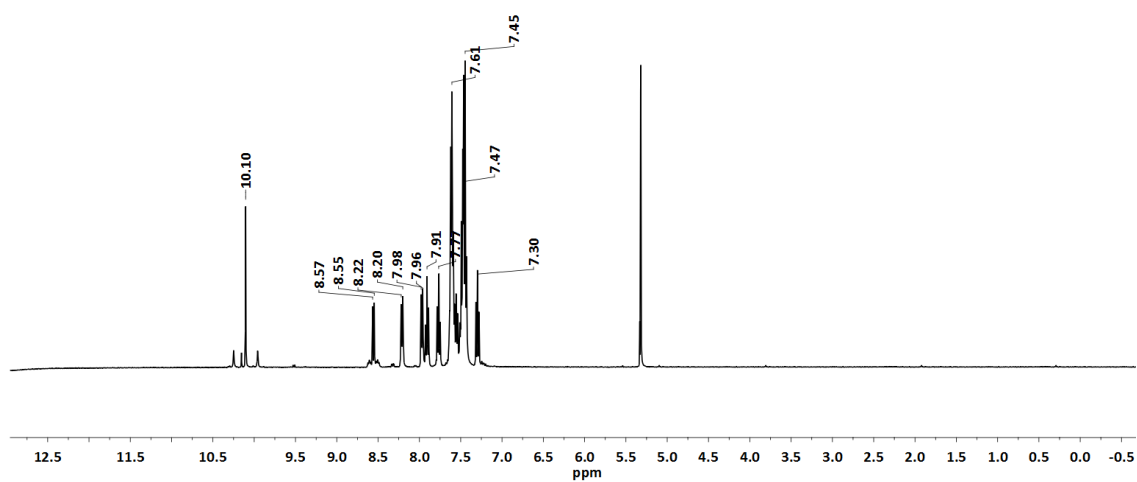


Figura A.1.205. Espectro de $^1\text{H}\{-^{31}\text{P}\}$ -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **17a**.

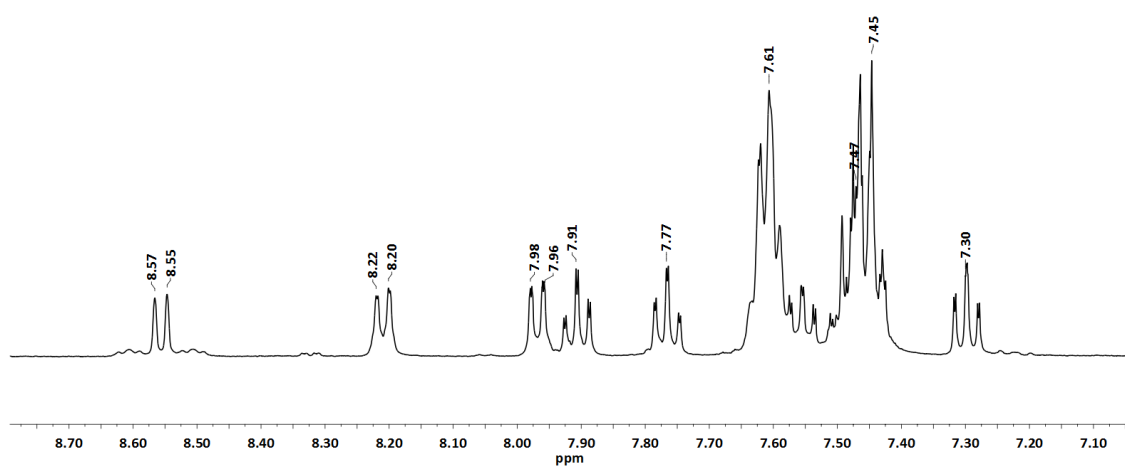


Figura A.1.206. Espectro ampliado de $^1\text{H}\{-^{31}\text{P}\}$ -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **17a**.

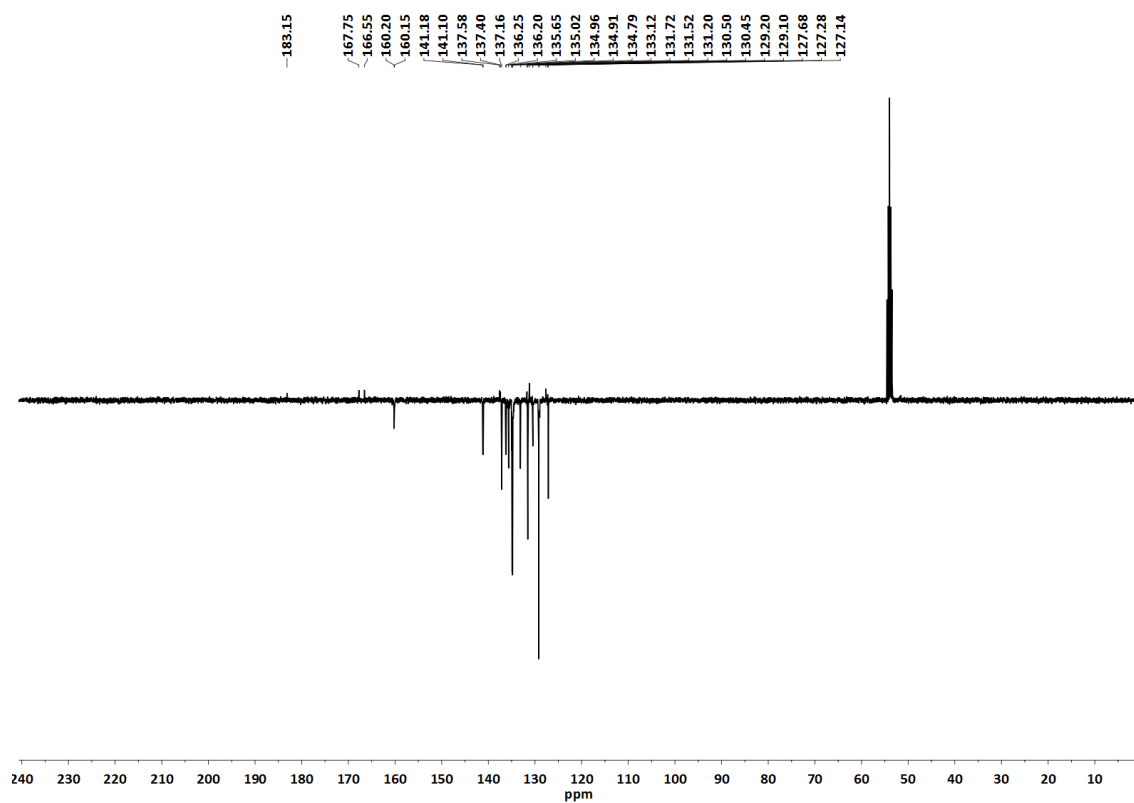


Figura A.1.207. Espectro de ^{13}C -RMN (APT) en CD_2Cl_2 del complejo **17a**.

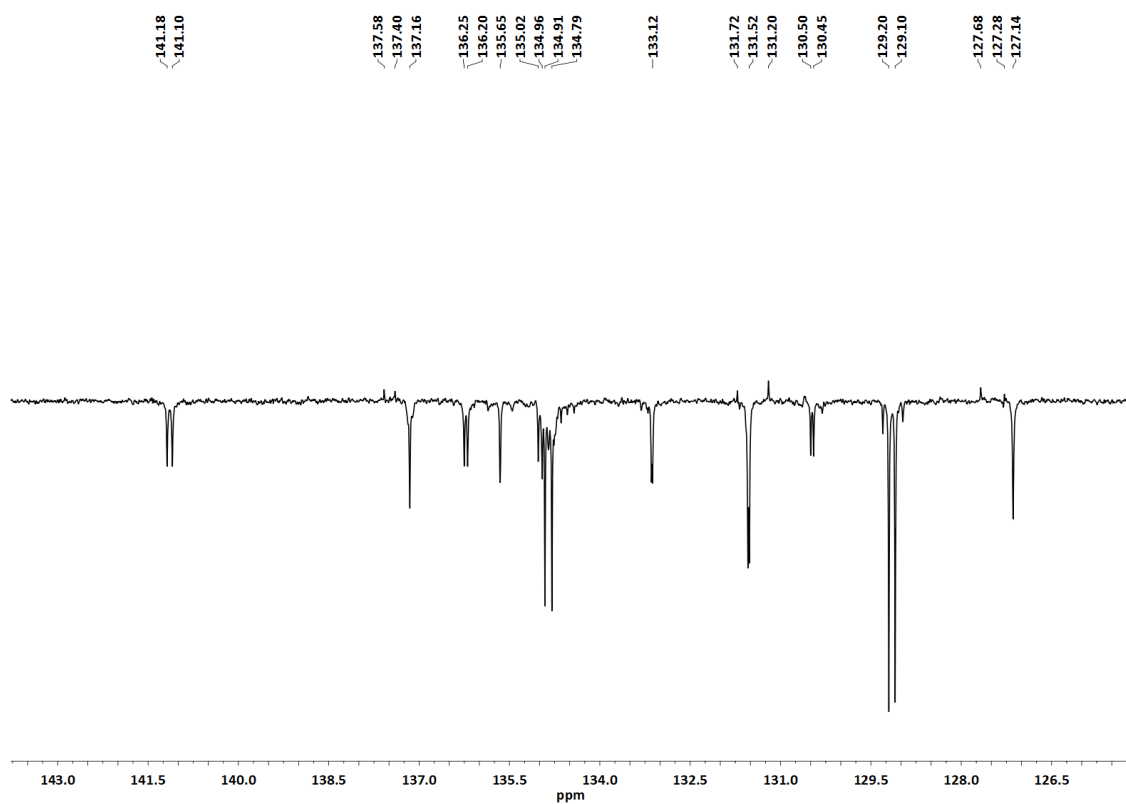


Figura A.1.208. Espectro ampliado de ^{13}C -RMN (APT) en CD_2Cl_2 del complejo **17a**.

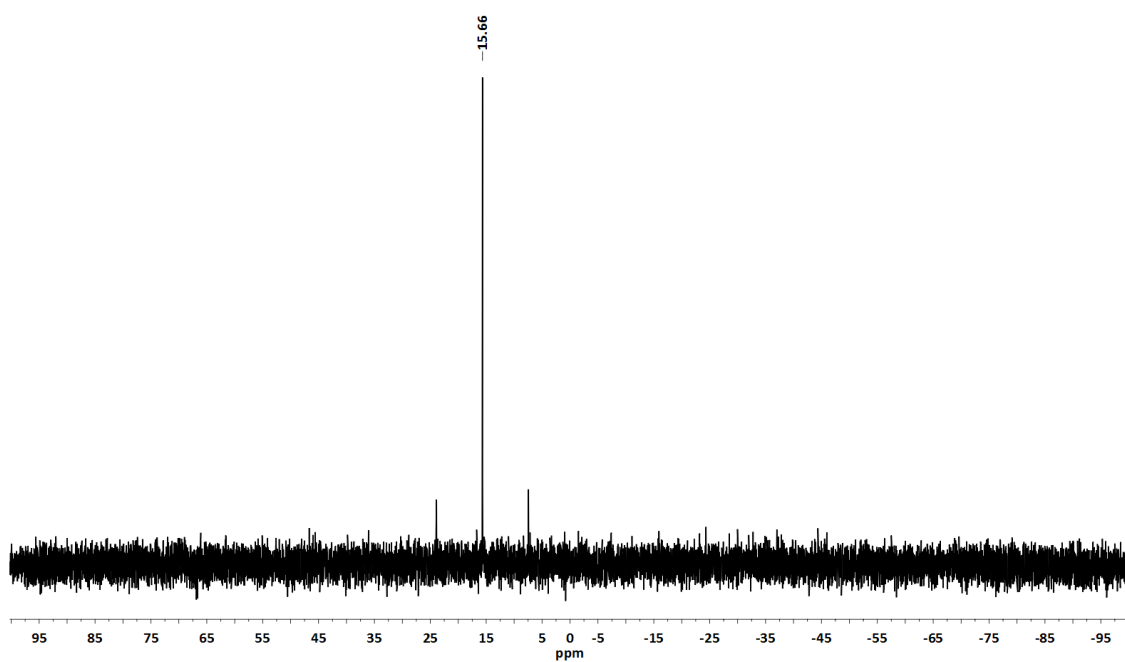


Figura A.1.209. Espectro de ^{31}P -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **17a**.

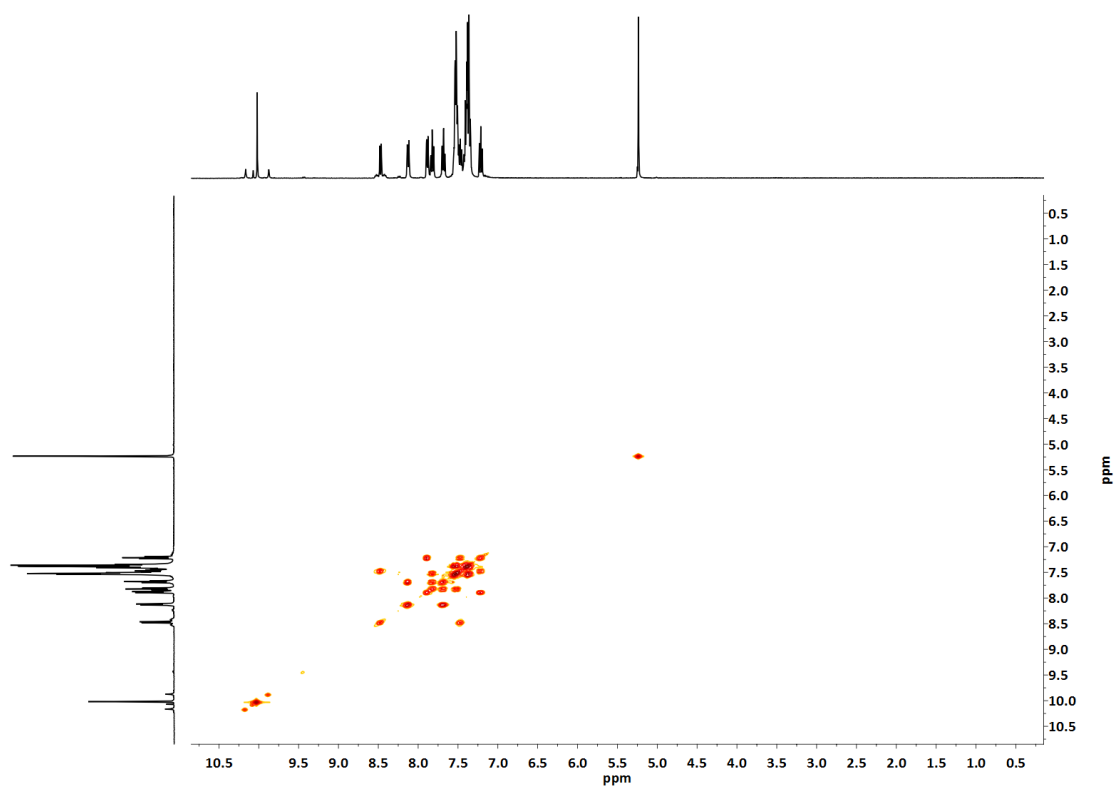


Figura A.1.210. Espectro bidimensional ^1H , ^1H -COSY en CD_2Cl_2 del complejo **17a**.

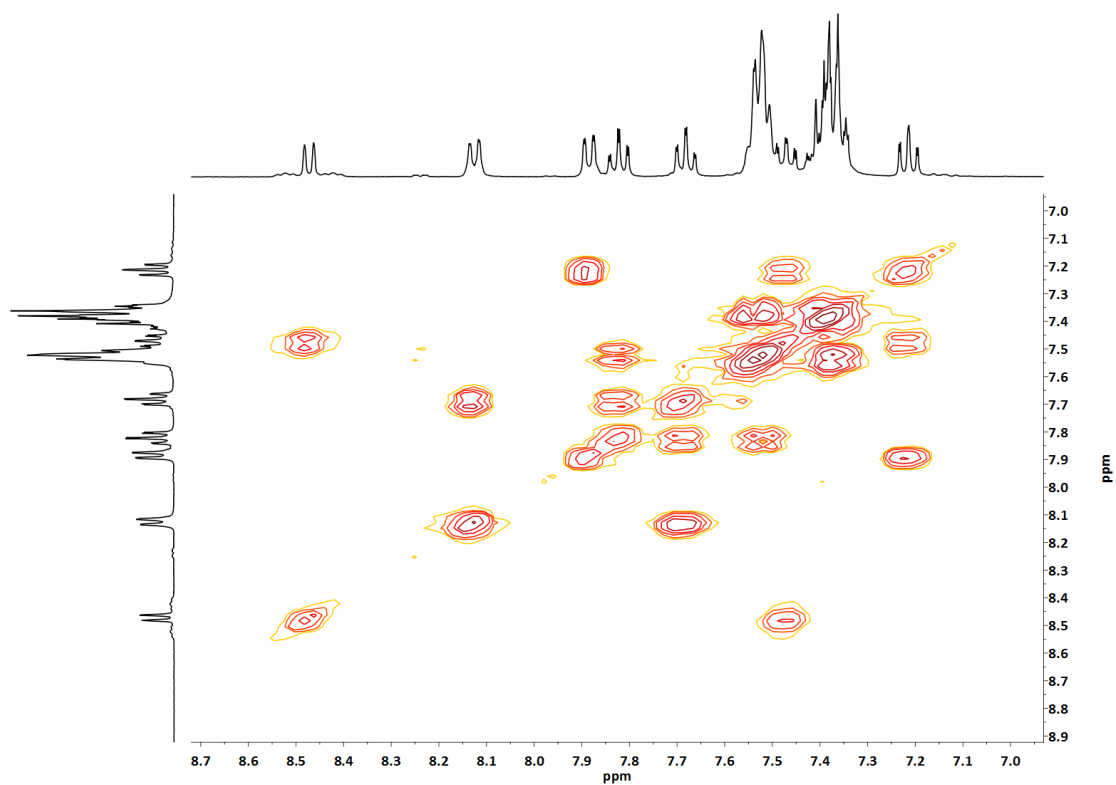


Figura A.1.211. Espectro bidimensional ^1H , ^1H -COSY en CD_2Cl_2 del complejo **17a**.

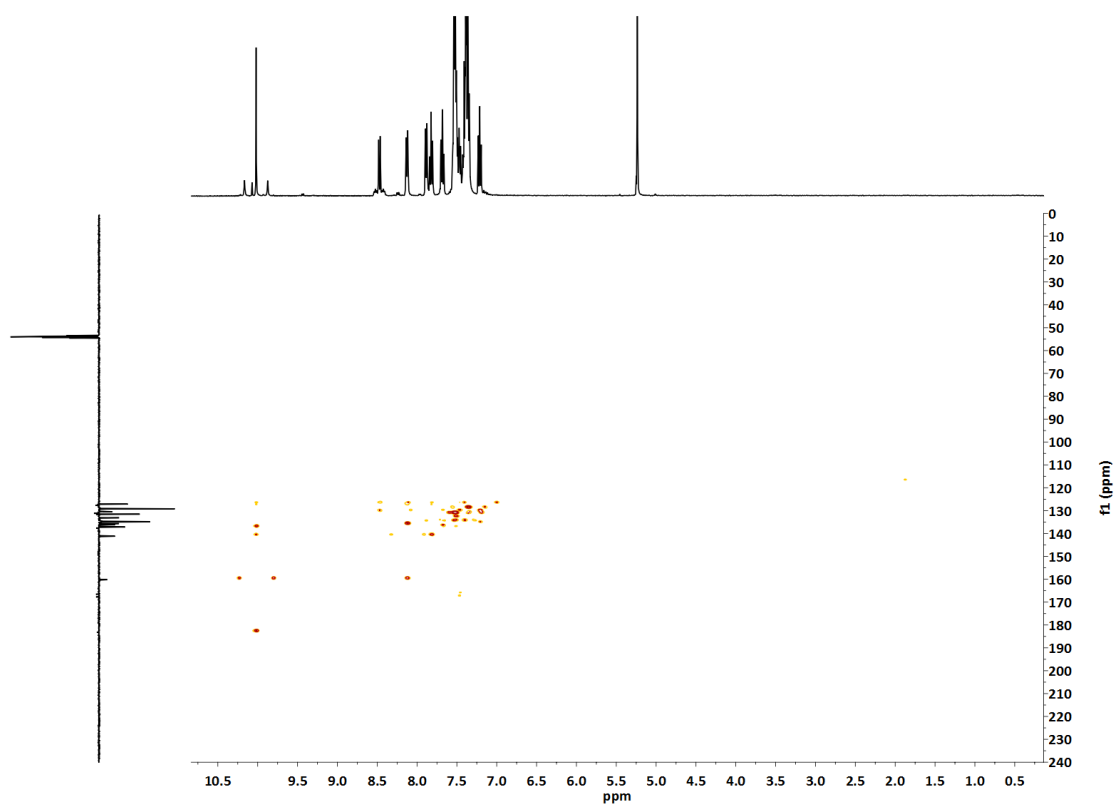


Figura A.1.212. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HMB en CD_2Cl_2 del complejo **17a**.

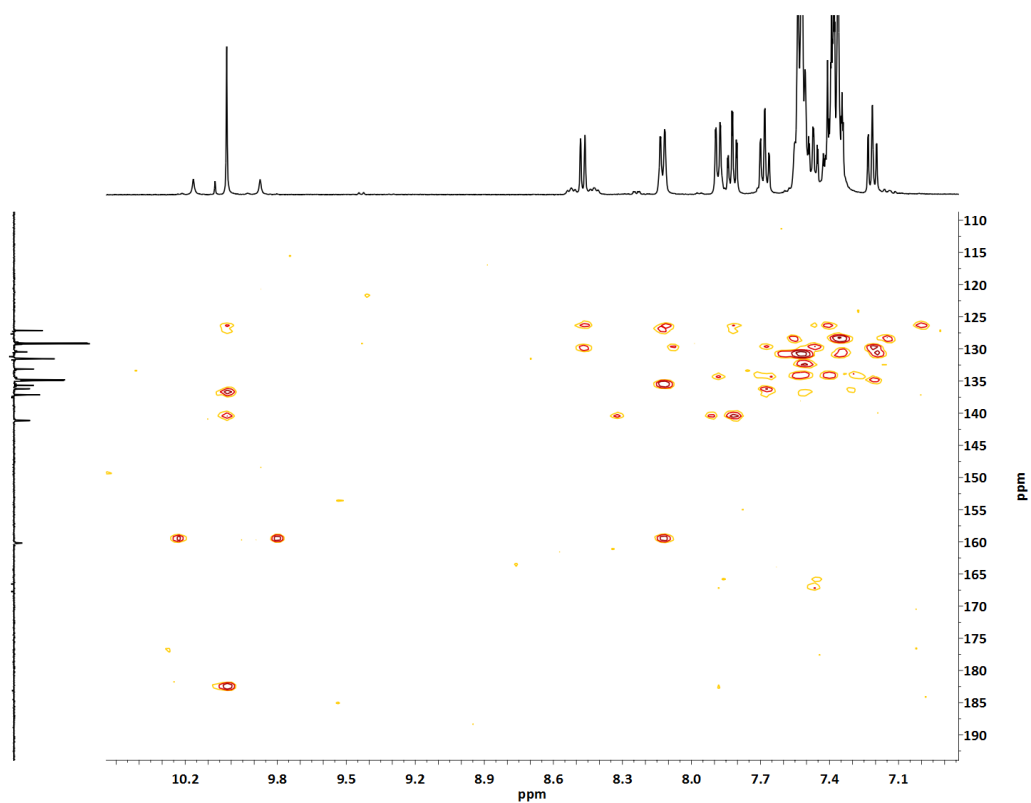


Figura A.1.213. Espectro bidimensional ampliado ^1H , ^{13}C -HMBC en CD_2Cl_2 del complejo **17a**.

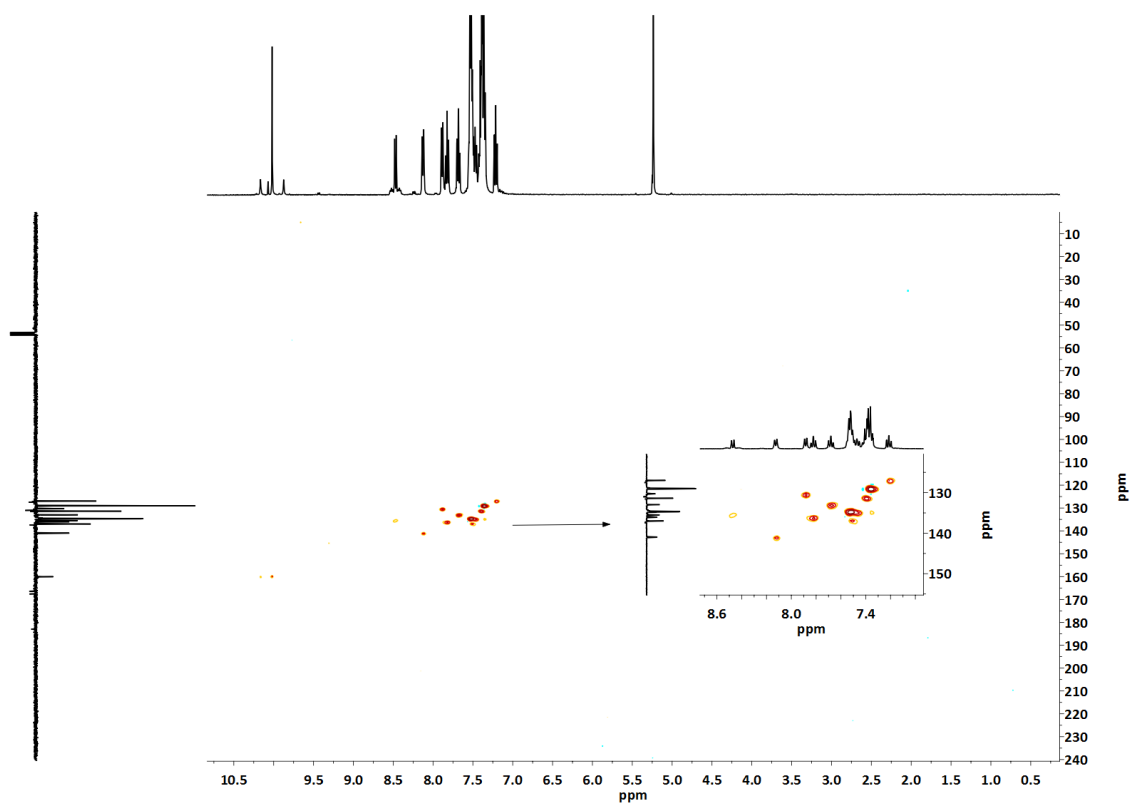


Figura A.1.214. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HSQC en CD_2Cl_2 del complejo **17a**.

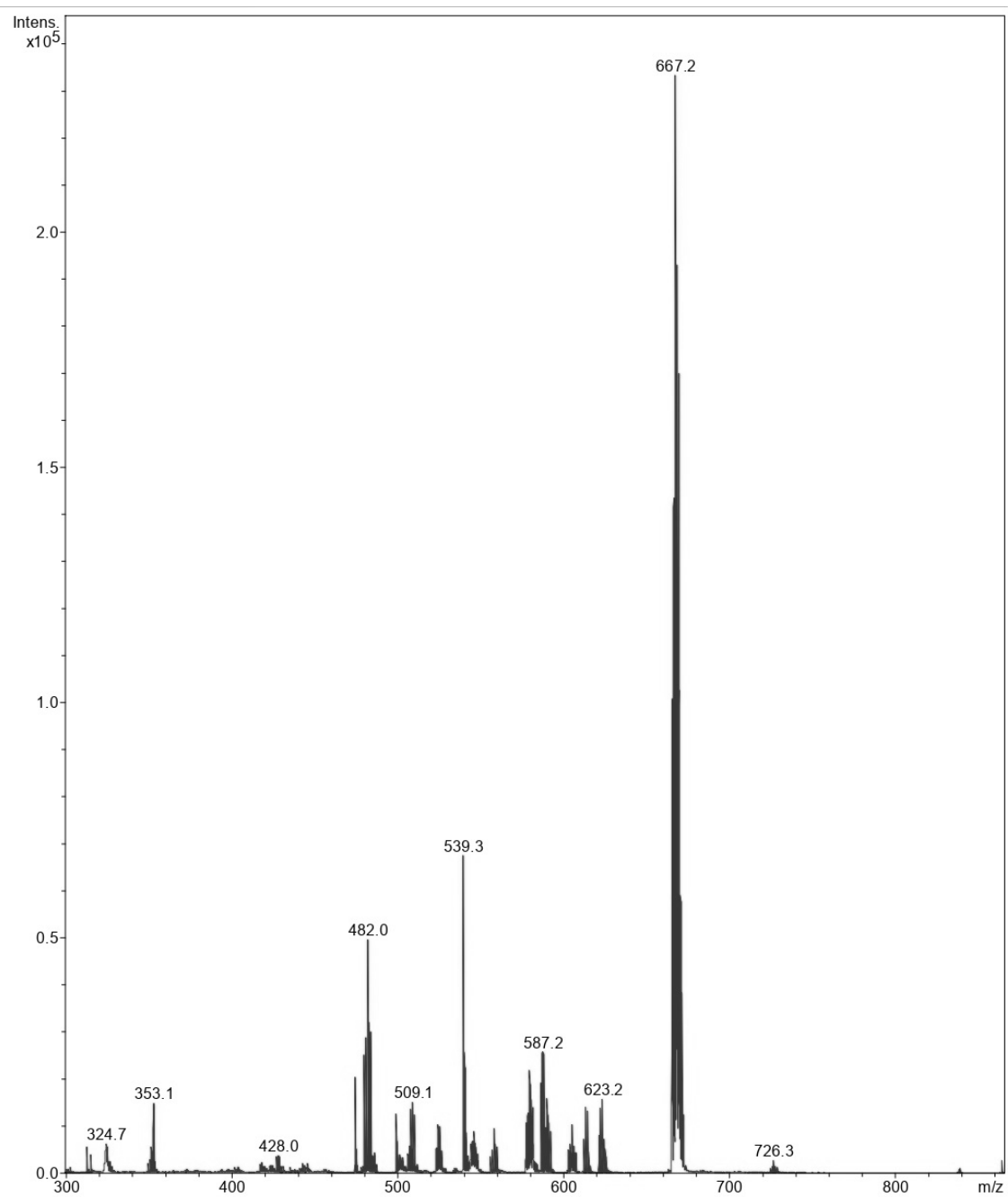
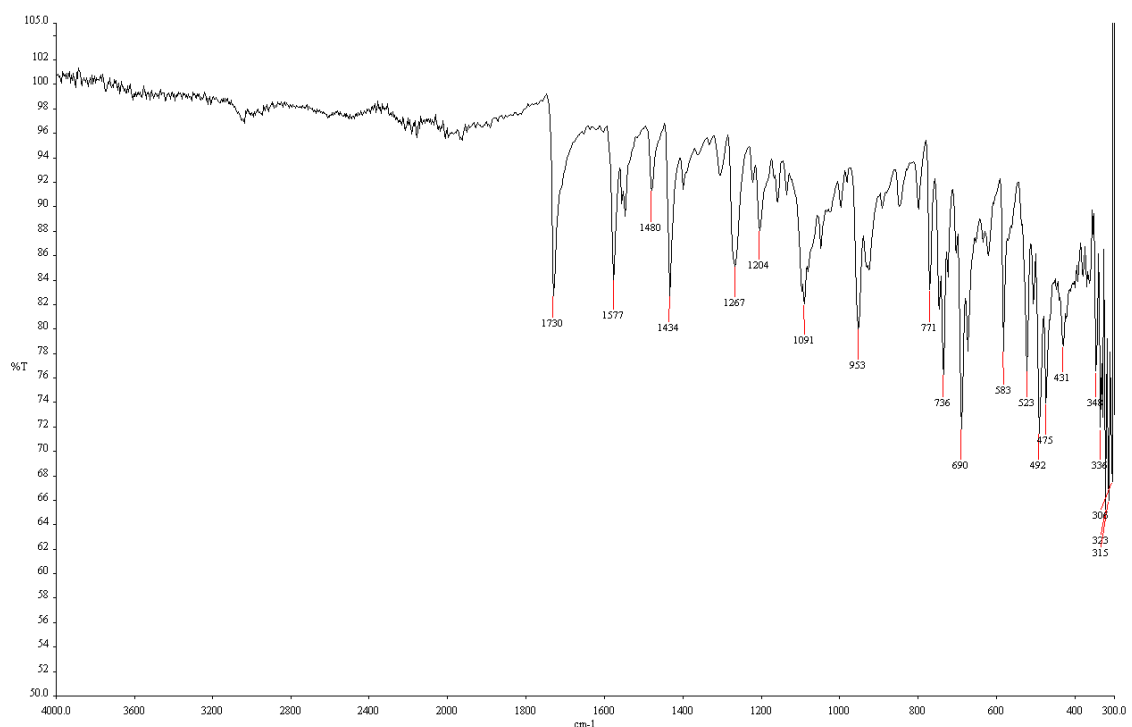
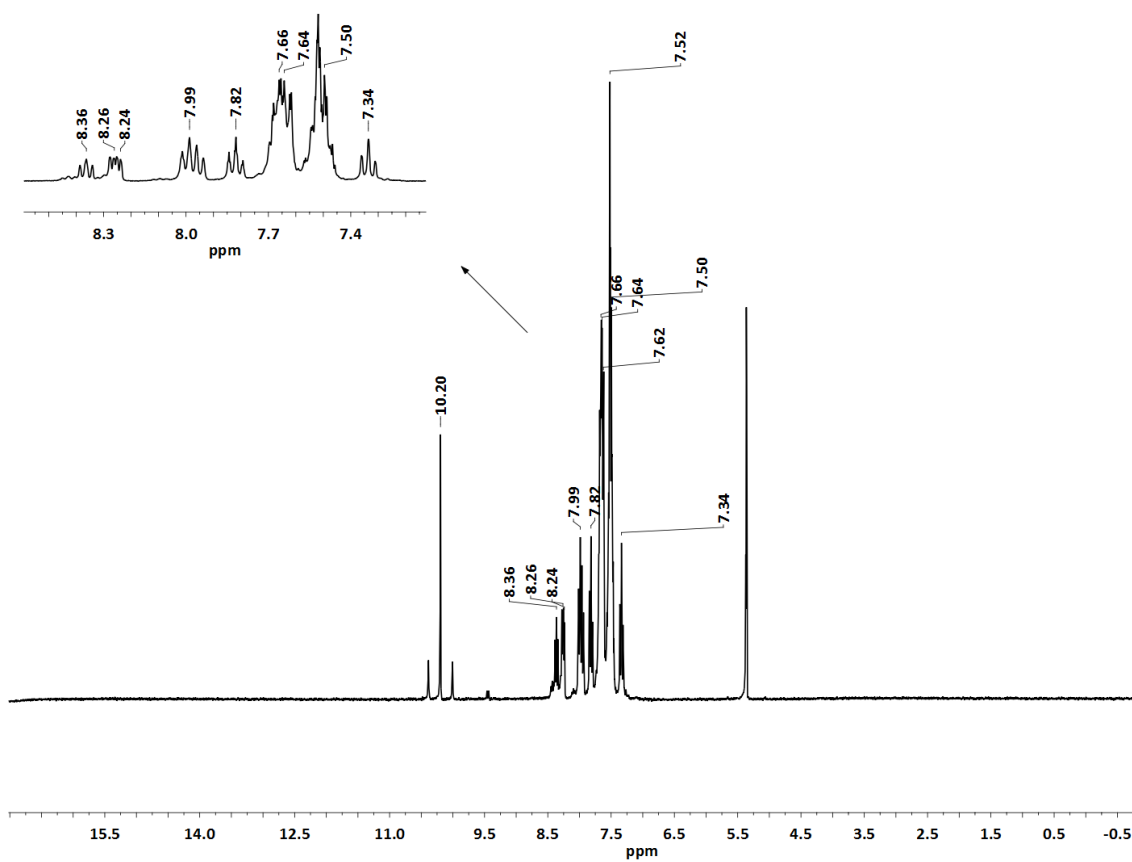


Figura A.1.215. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **17a**.

Figura A.1.216. Espectro de IR del complejo **17b**.Figura A.1.217. Espectro de ¹H-RMN en CD₂Cl₂ del complejo **17b**.

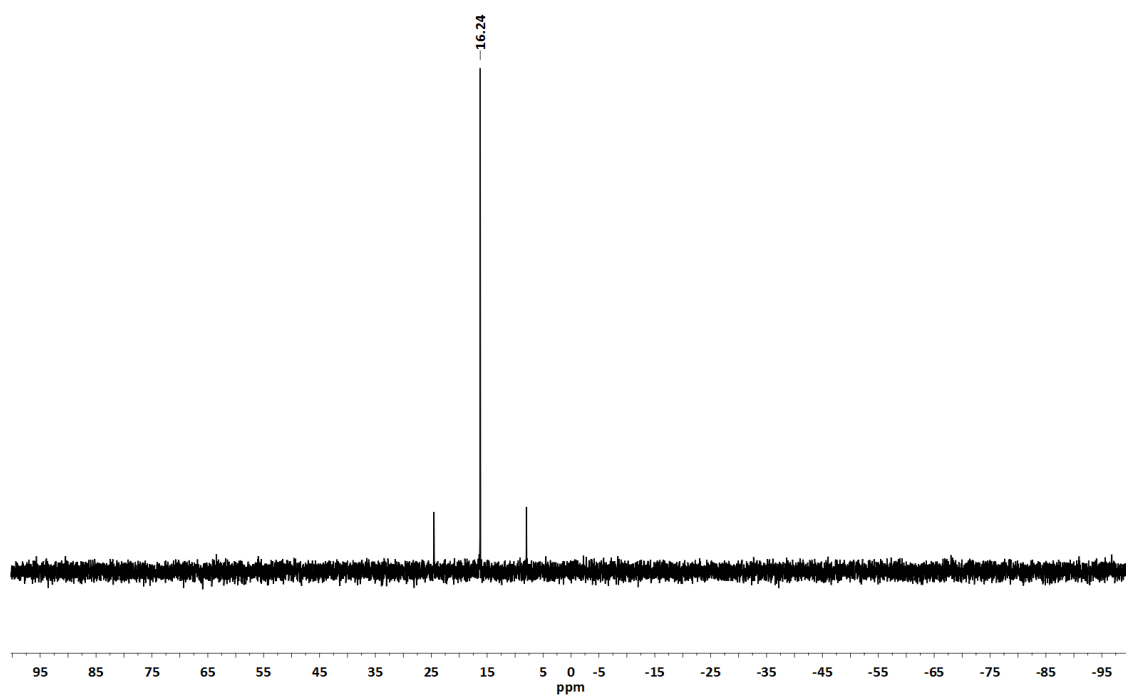


Figura A.1.218. Espectro de ^{31}P -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **17b**.

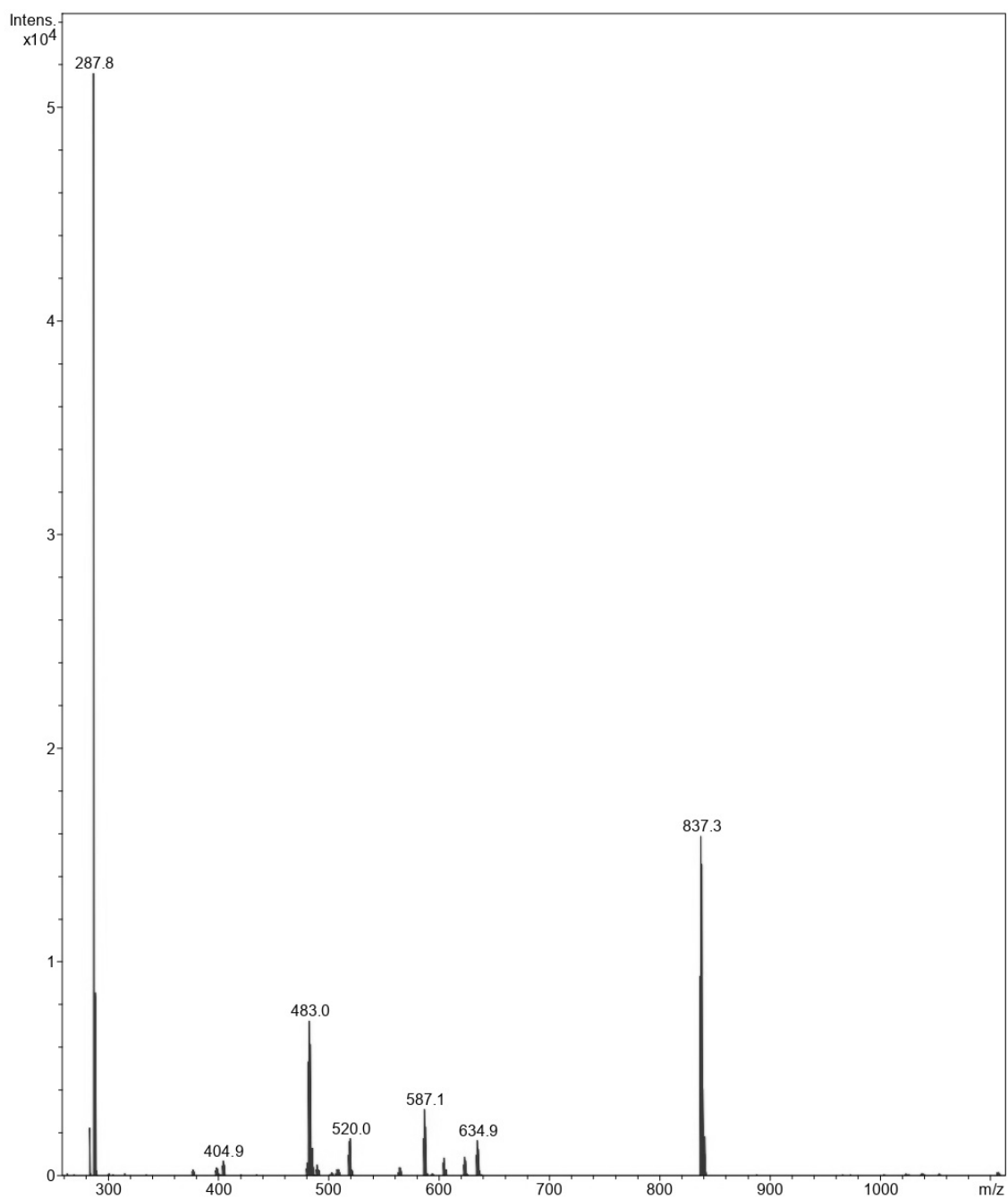


Figura A.1.219. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **17b**.

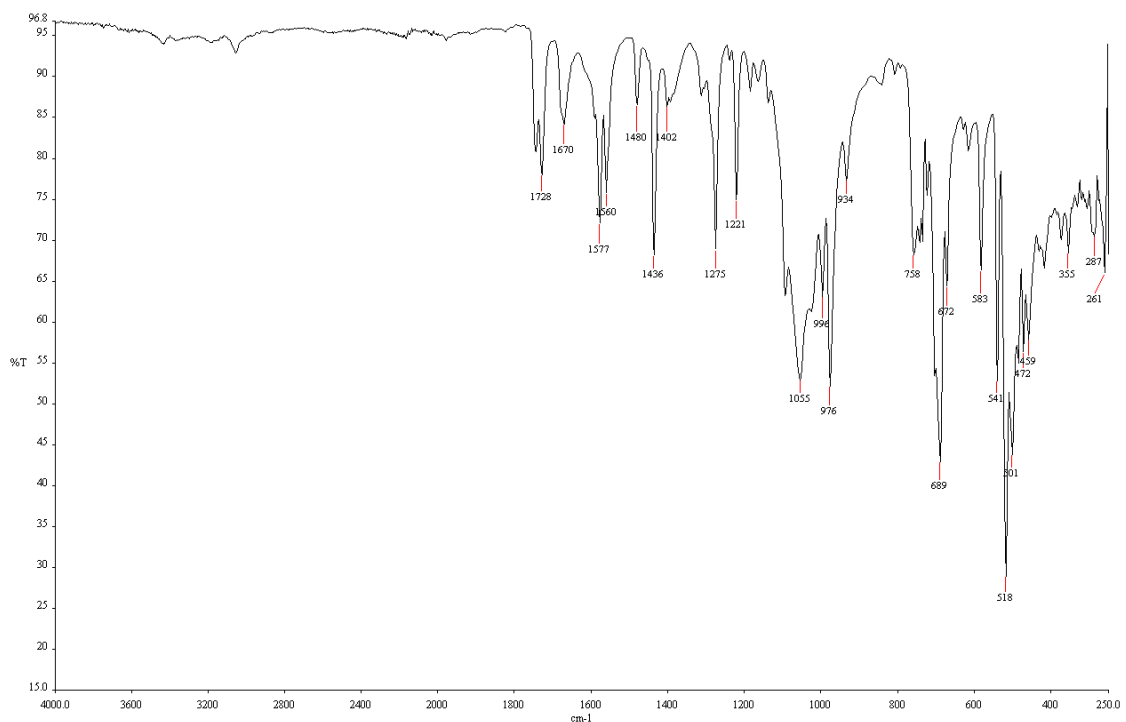


Figura A.1.220. Espectro de IR del complejo **18a**.

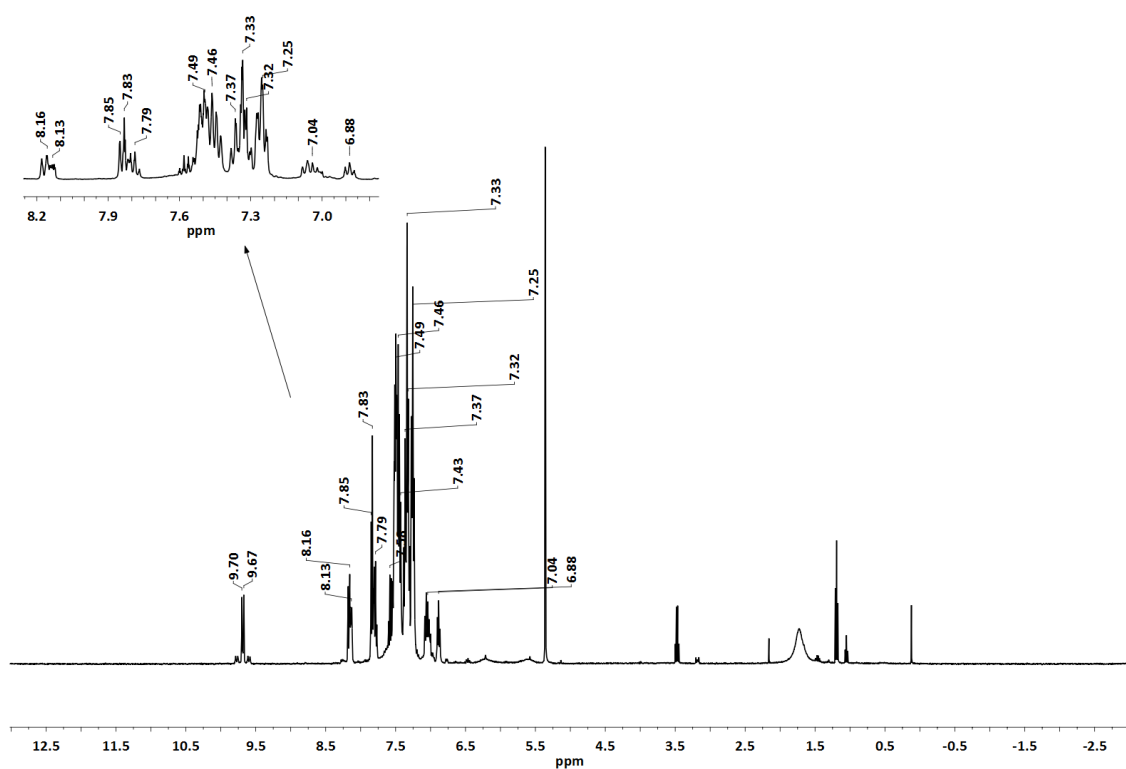


Figura A.1.221. Espectro de ¹H-RMN en CD₂Cl₂ del complejo **18a**.

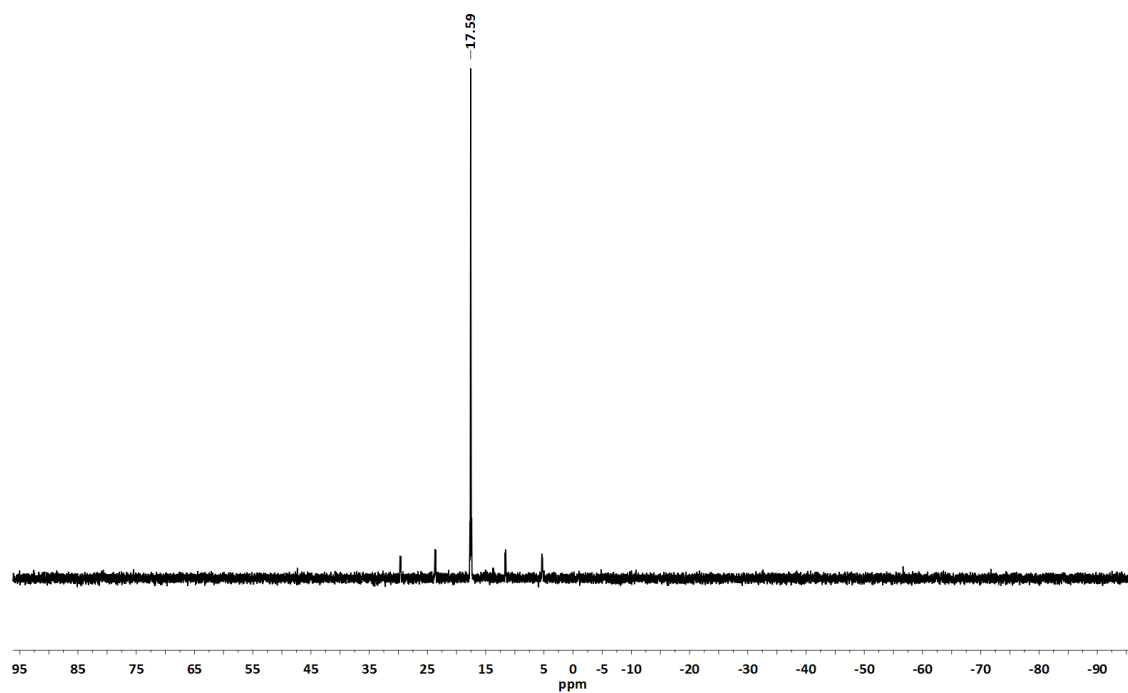


Figura A.1.222. Espectro de ^{31}P -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **18a**.

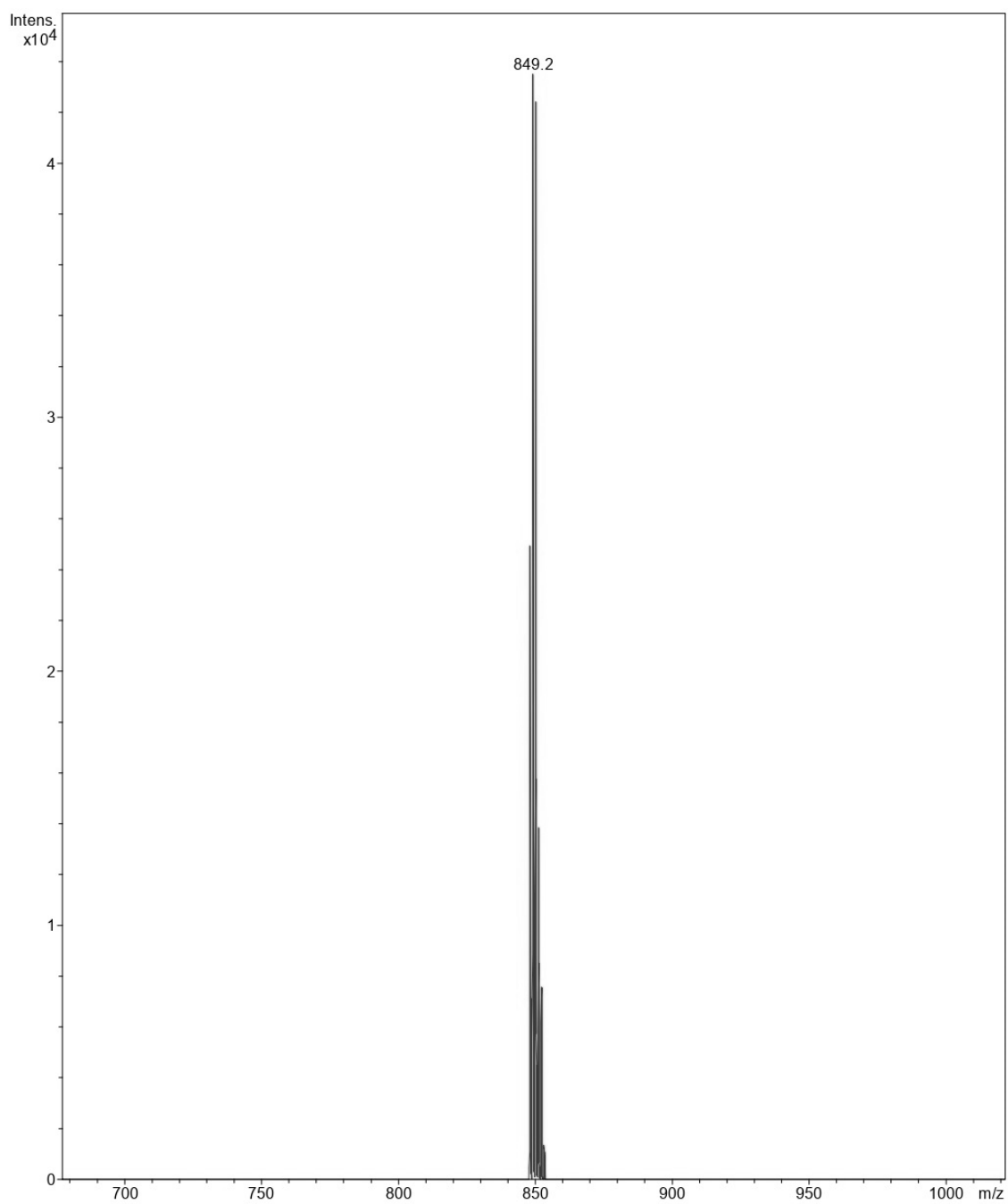


Figura A.1.223. Espectro de MS (MALDI +) en CD₂Cl₂ del complejo **18a**.

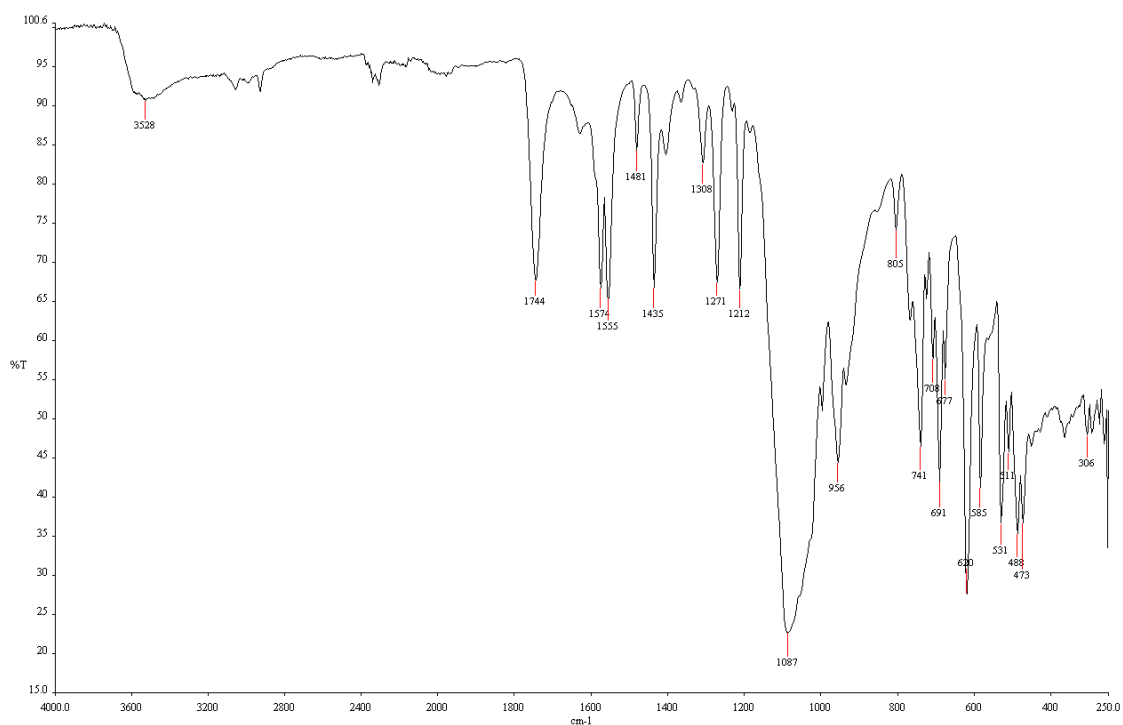


Figura A.1.224. Espectro de IR del complejo **18b**.

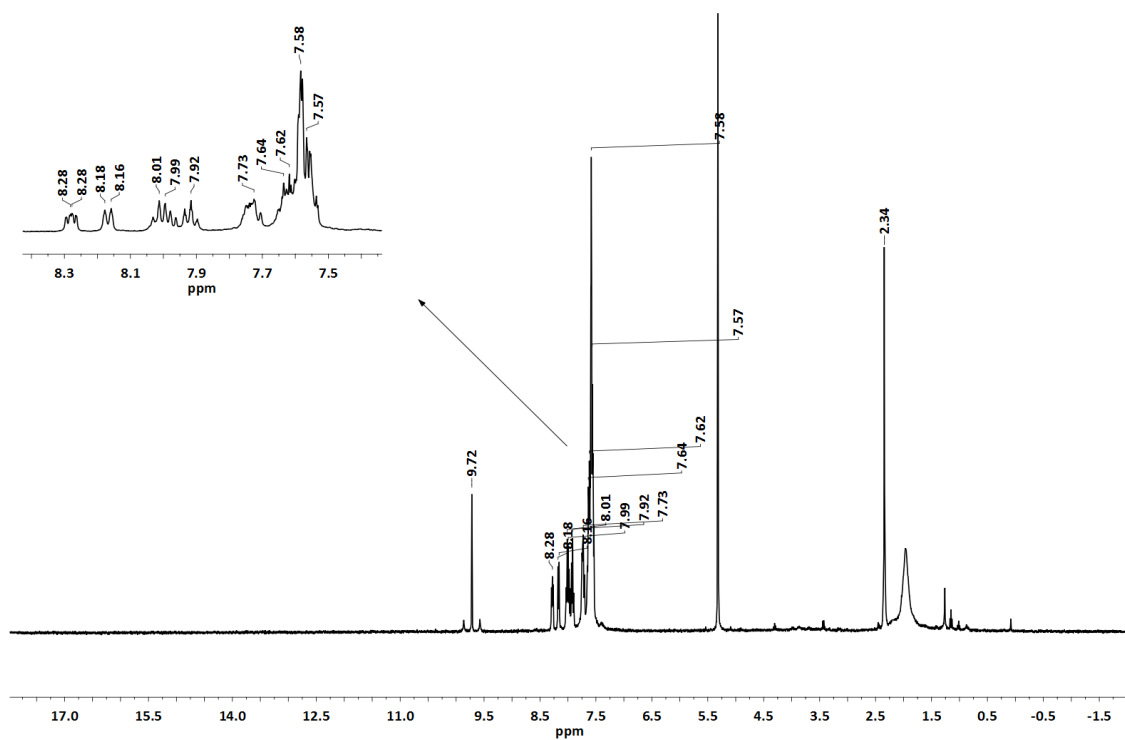


Figura A.1.225. Espectro de ¹H-RMN en CD₂Cl₂ del complejo **18b**.

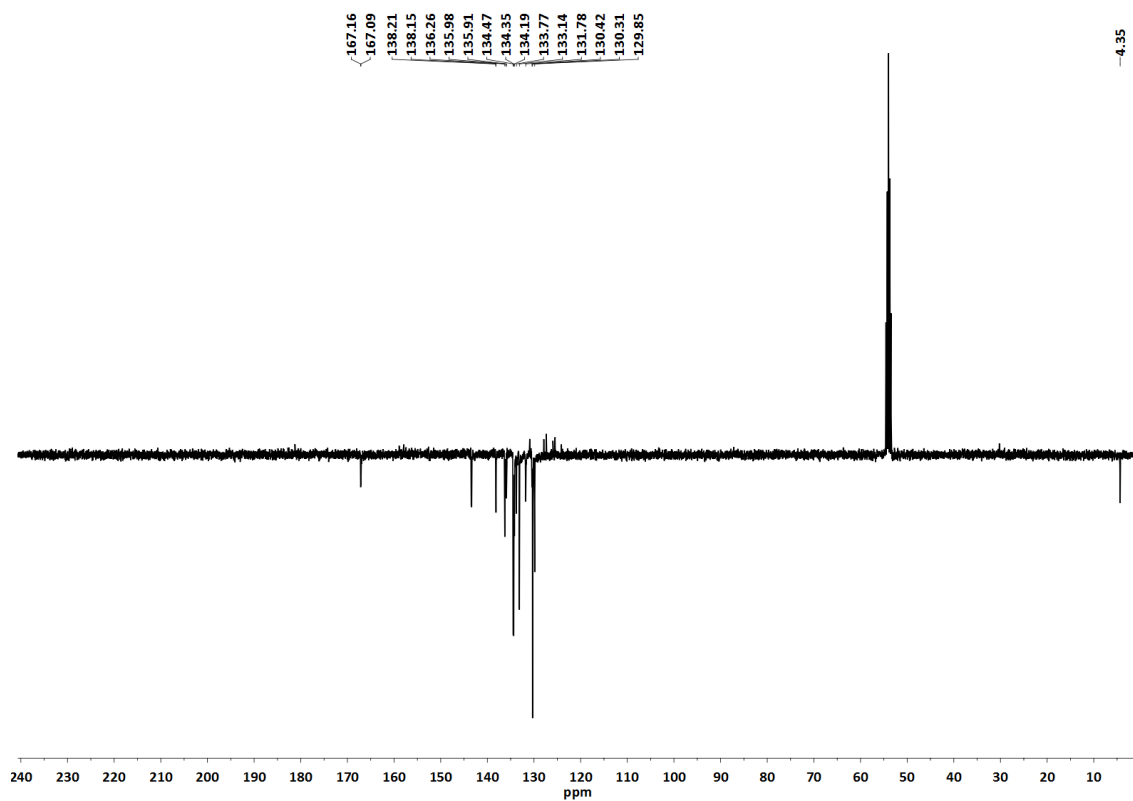


Figura A.1.226. Espectro de ^{13}C -RMN (APT) en CD_2Cl_2 del complejo **18b**.

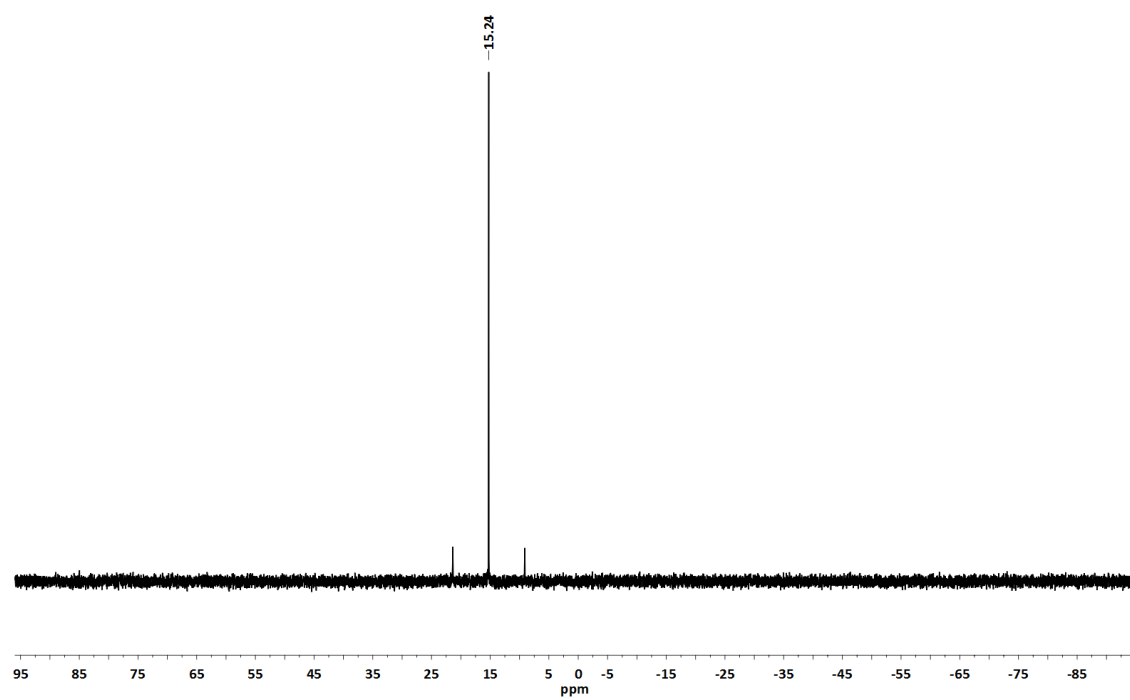


Figura A.1.227. Espectro de ^{31}P -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **18b**.

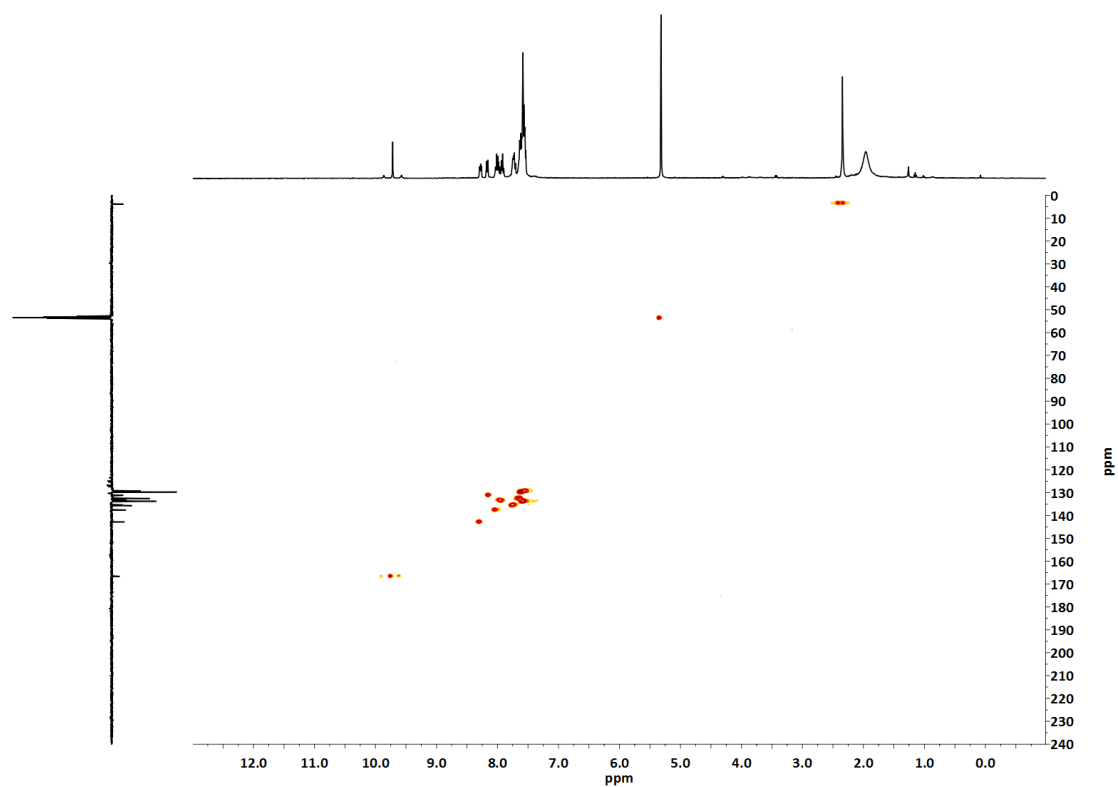


Figura A.1.228. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HSQC en CD_2Cl_2 del complejo **18b**.

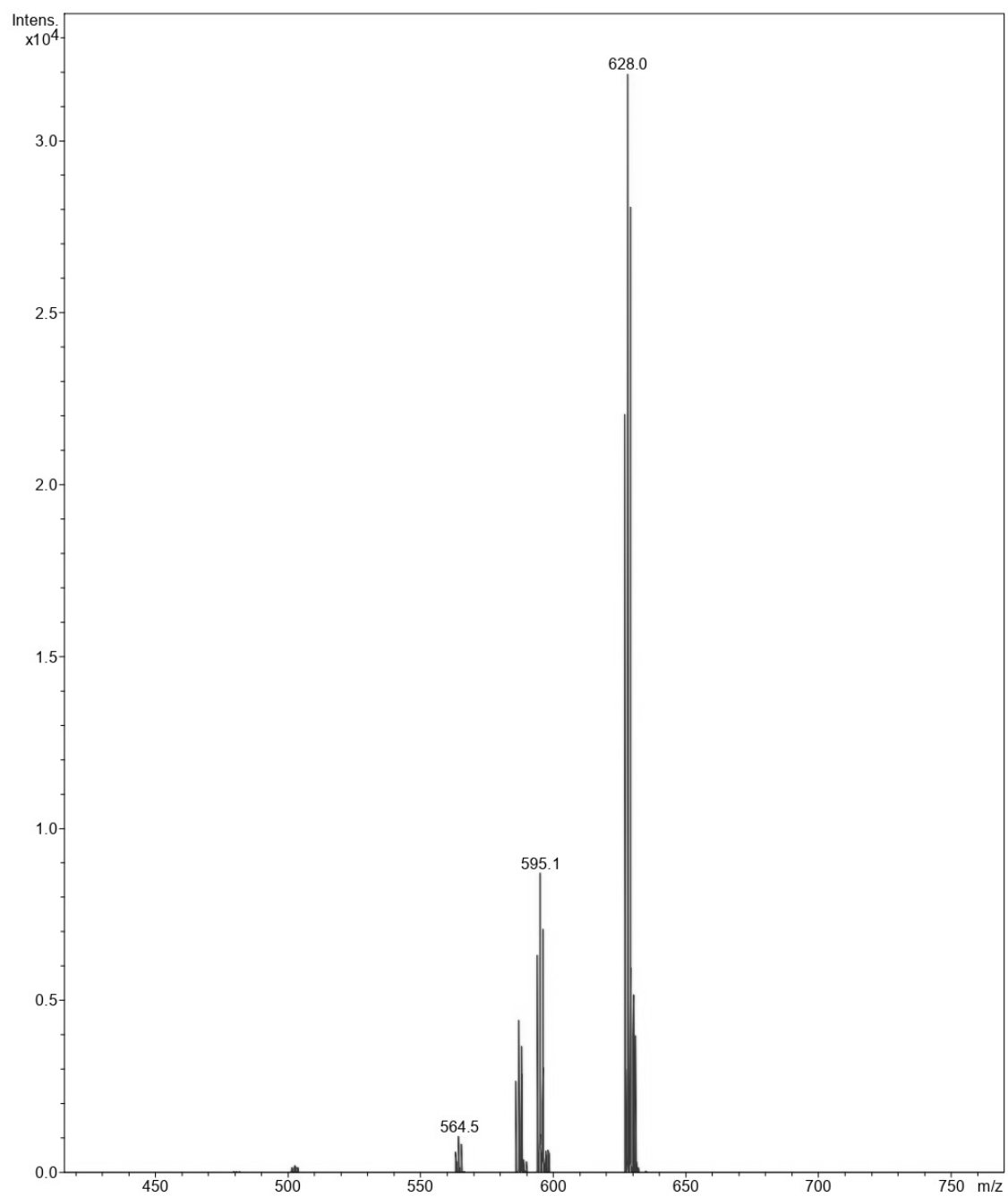


Figura A.1.229. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **18b**.

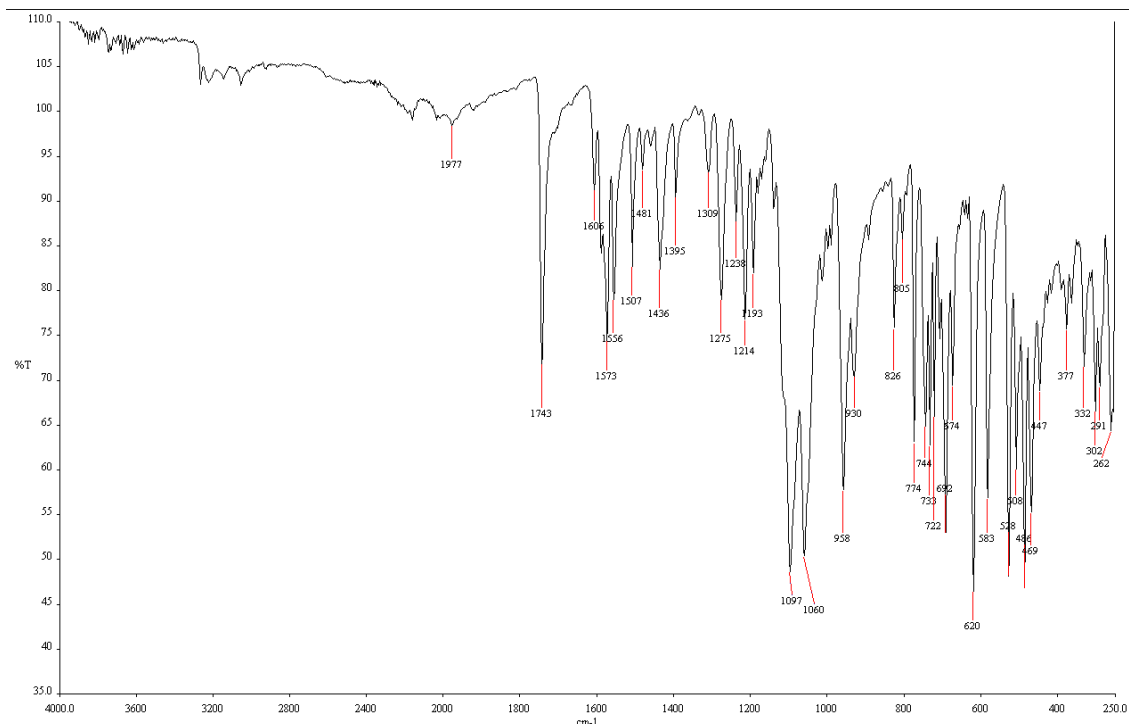


Figura A.1.230. Espectro de IR del complejo **19a**.

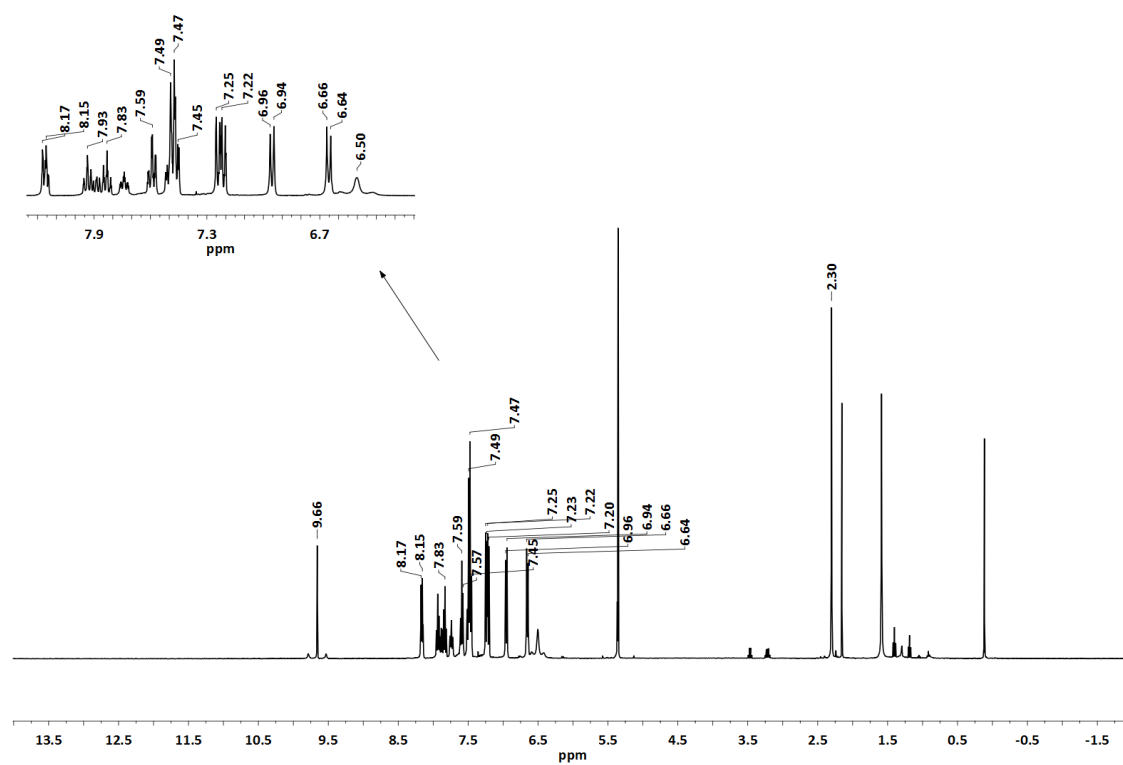


Figura A.1.231. Espectro de ^1H -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **19a**.

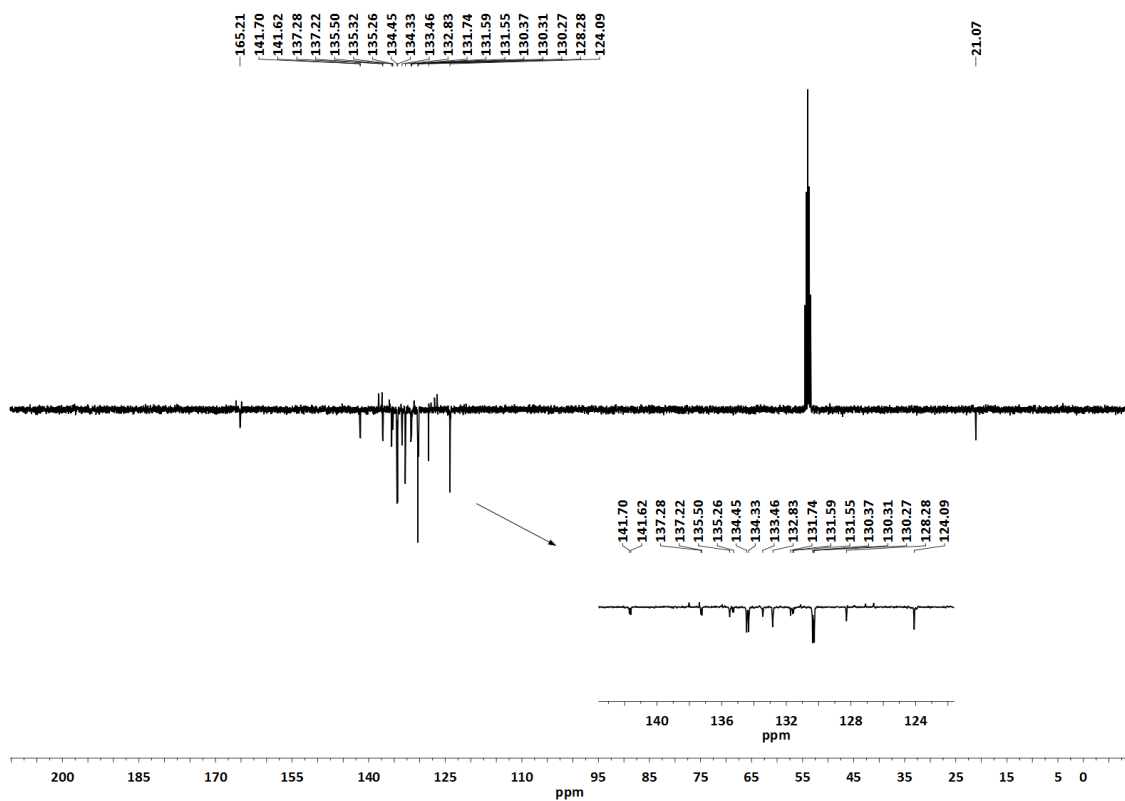


Figura A.1.232. Espectro de ¹³C-RMN (APT) en CD₂Cl₂ del complejo **19a**.

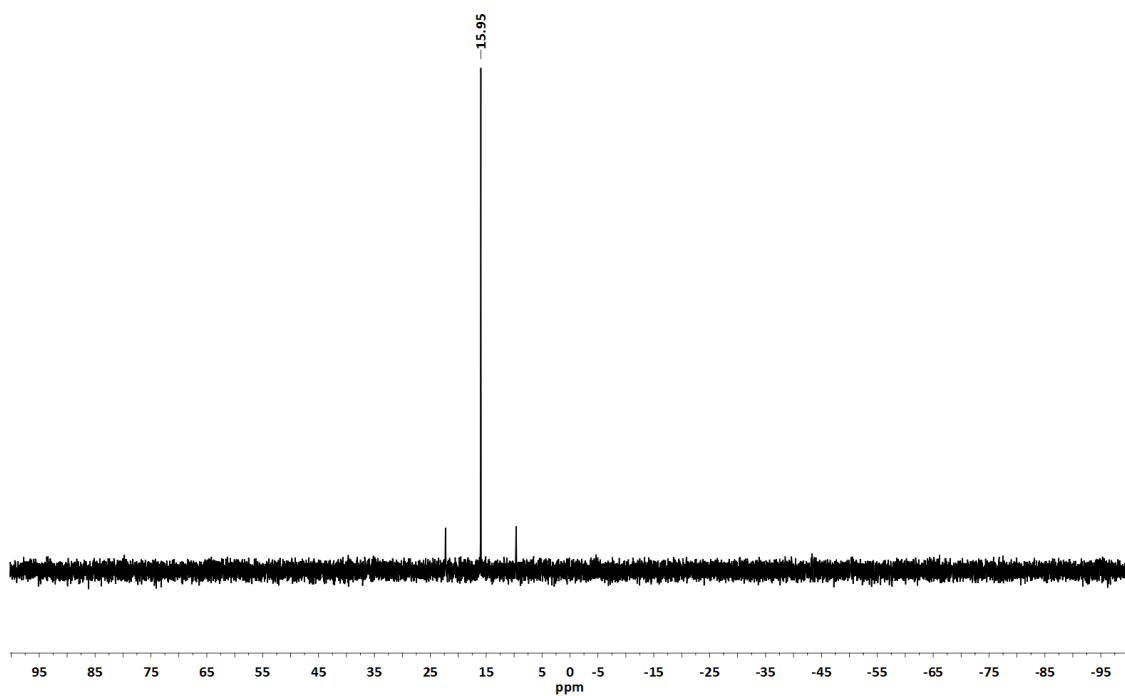


Figura A.1.233. Espectro de ³¹P-RMN en CD₂Cl₂ del complejo **19a**.

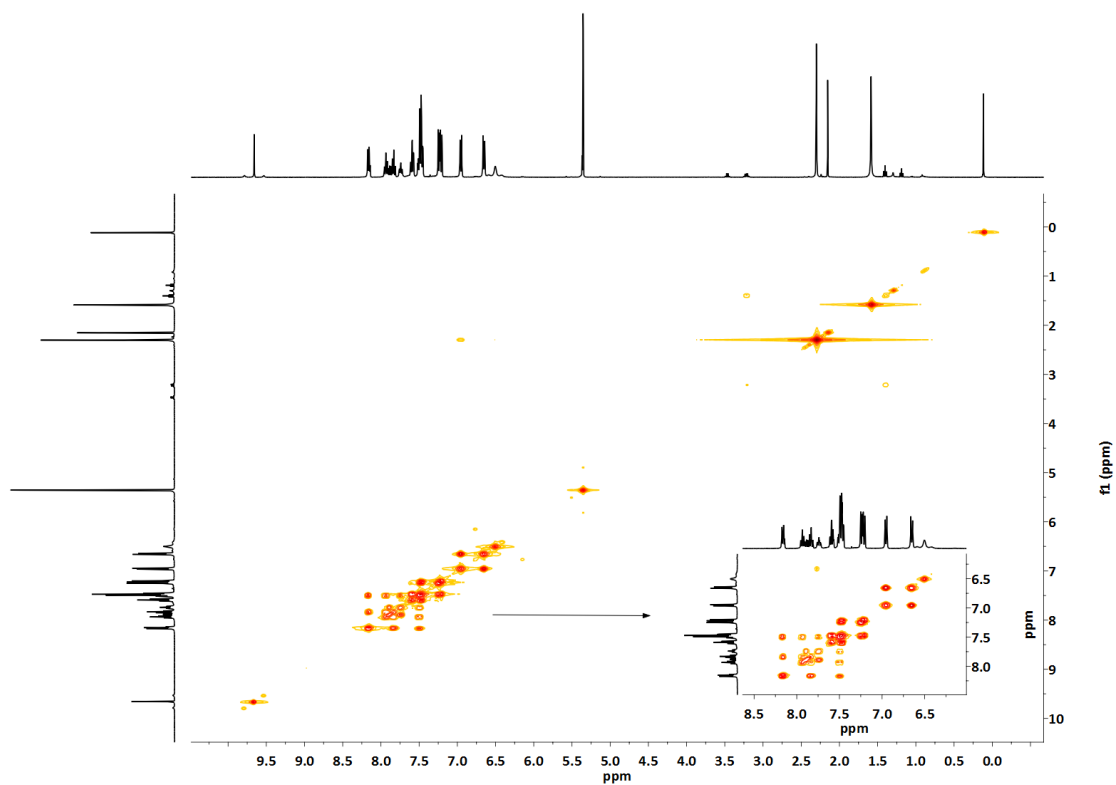


Figura A.1.235. Espectro bidimensional ^1H , ^1H -COSY en CD_2Cl_2 del complejo **19a**.

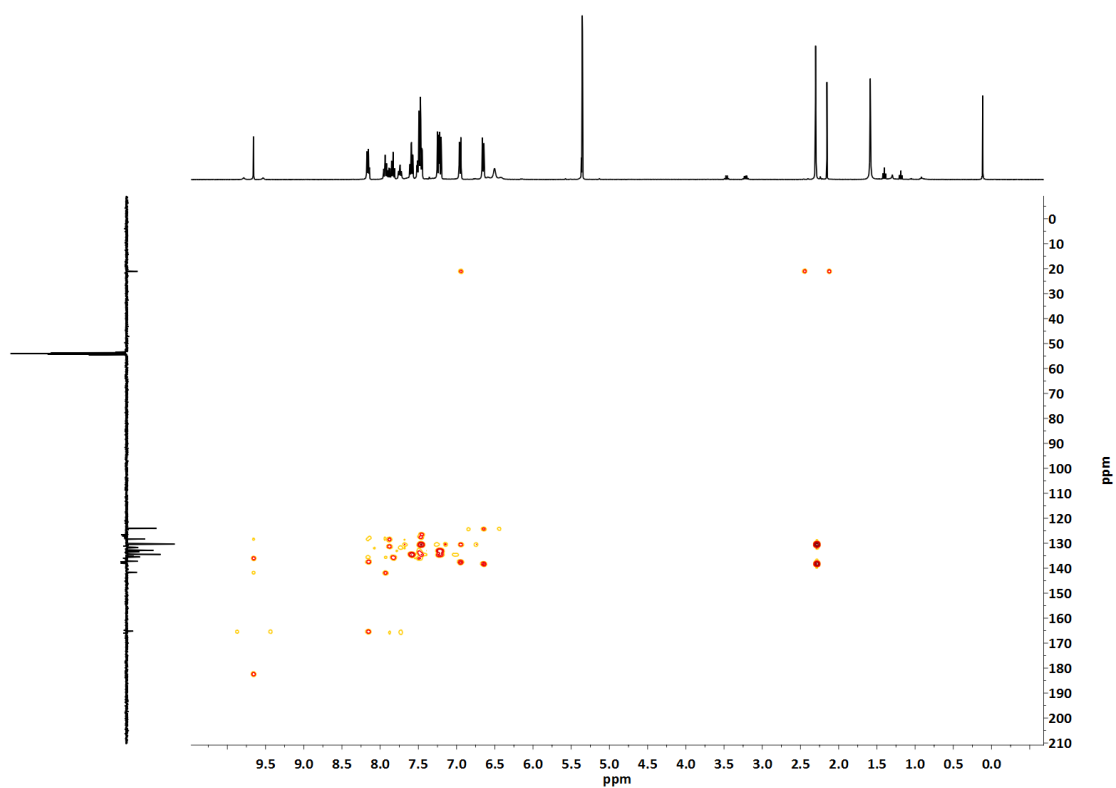


Figura A.1.235. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HSQC en CD_2Cl_2 del complejo **19a**.

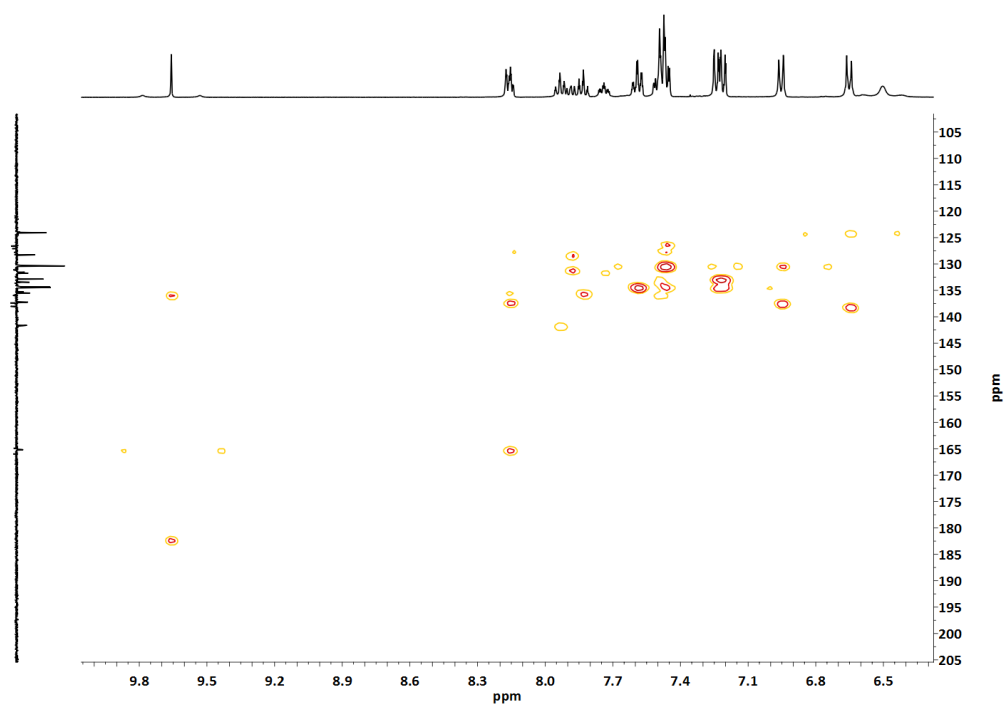


Figura A.1.236. Espectro bidimensional ampliado ^1H , ^{13}C -HSQC en CD_2Cl_2 del complejo **19a**.

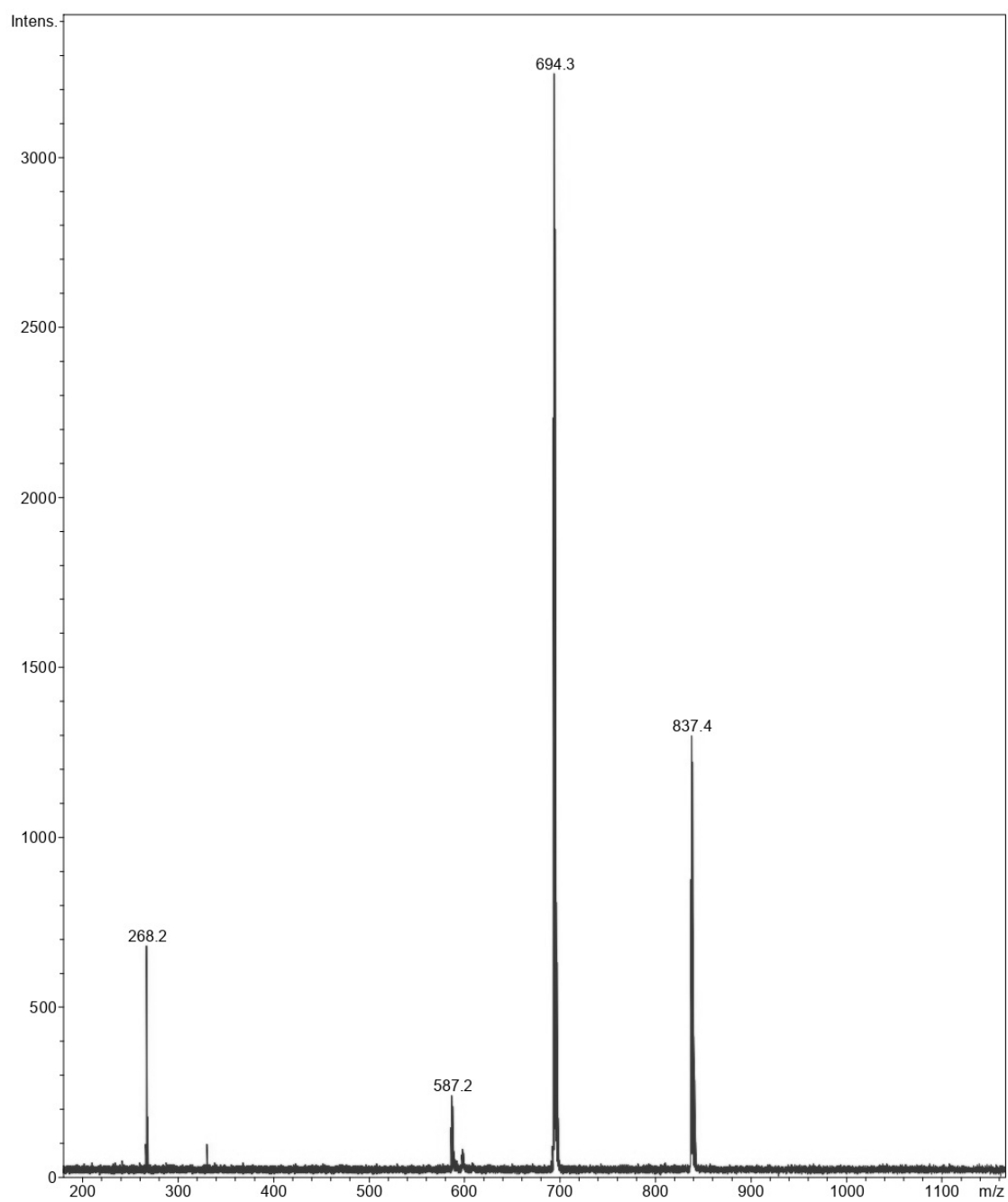


Figura A.1.237. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **19a**.

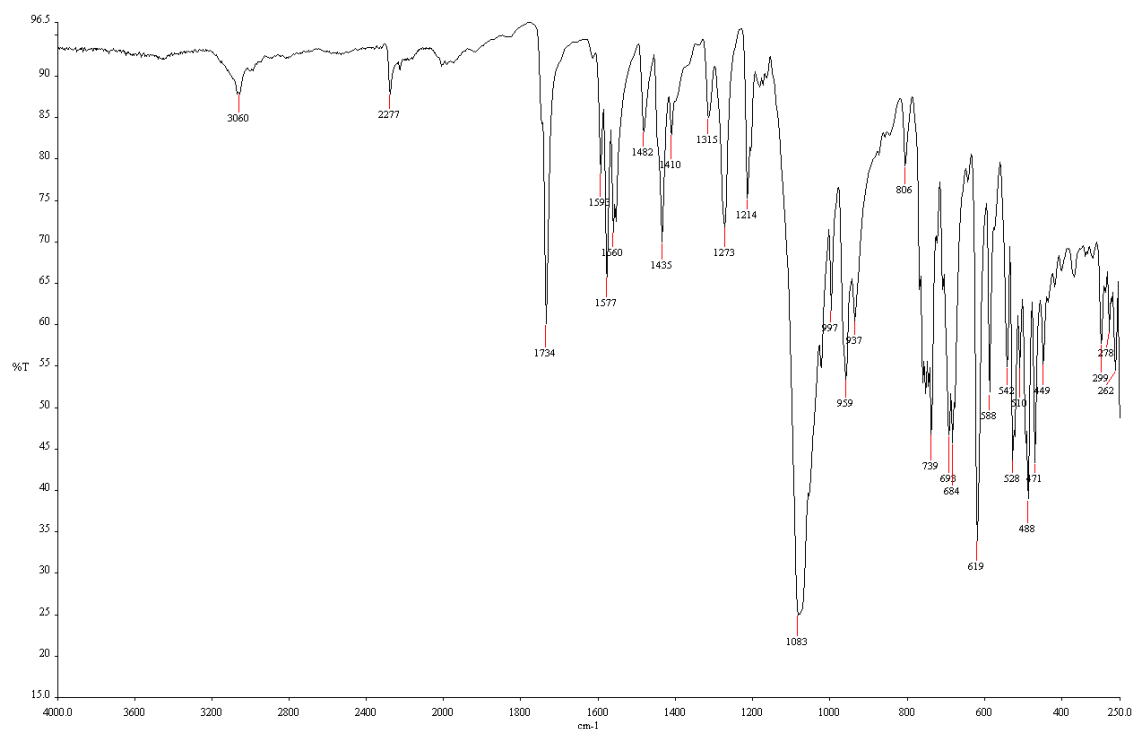


Figura A.1.238. Espectro de IR del complejo **19b**.

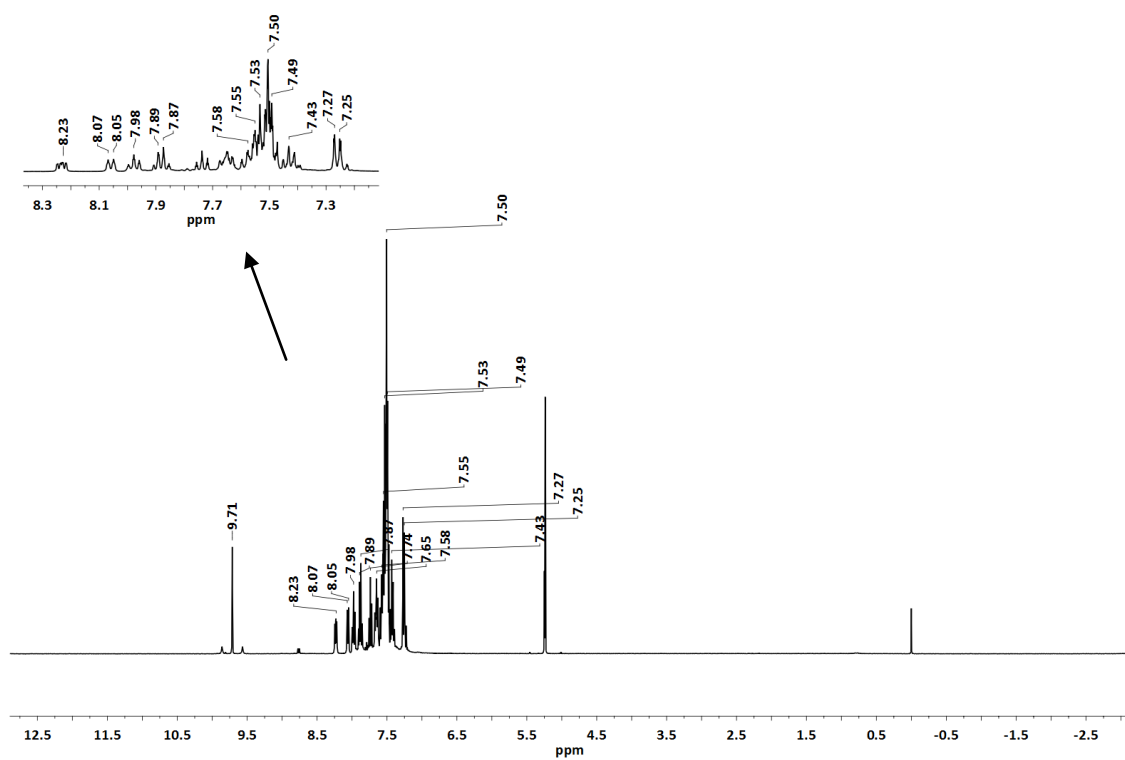


Figura A.1.239. Espectro de ^1H -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **19b**.

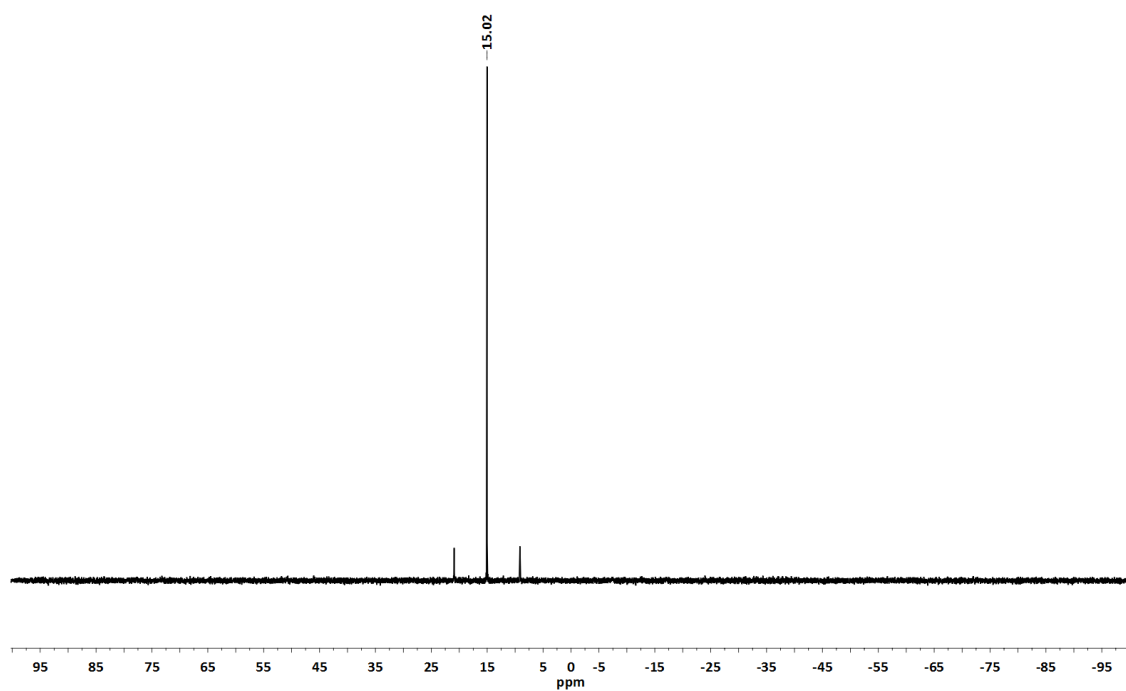


Figura A.1.240. Espectro de ^{31}P -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **19b**.

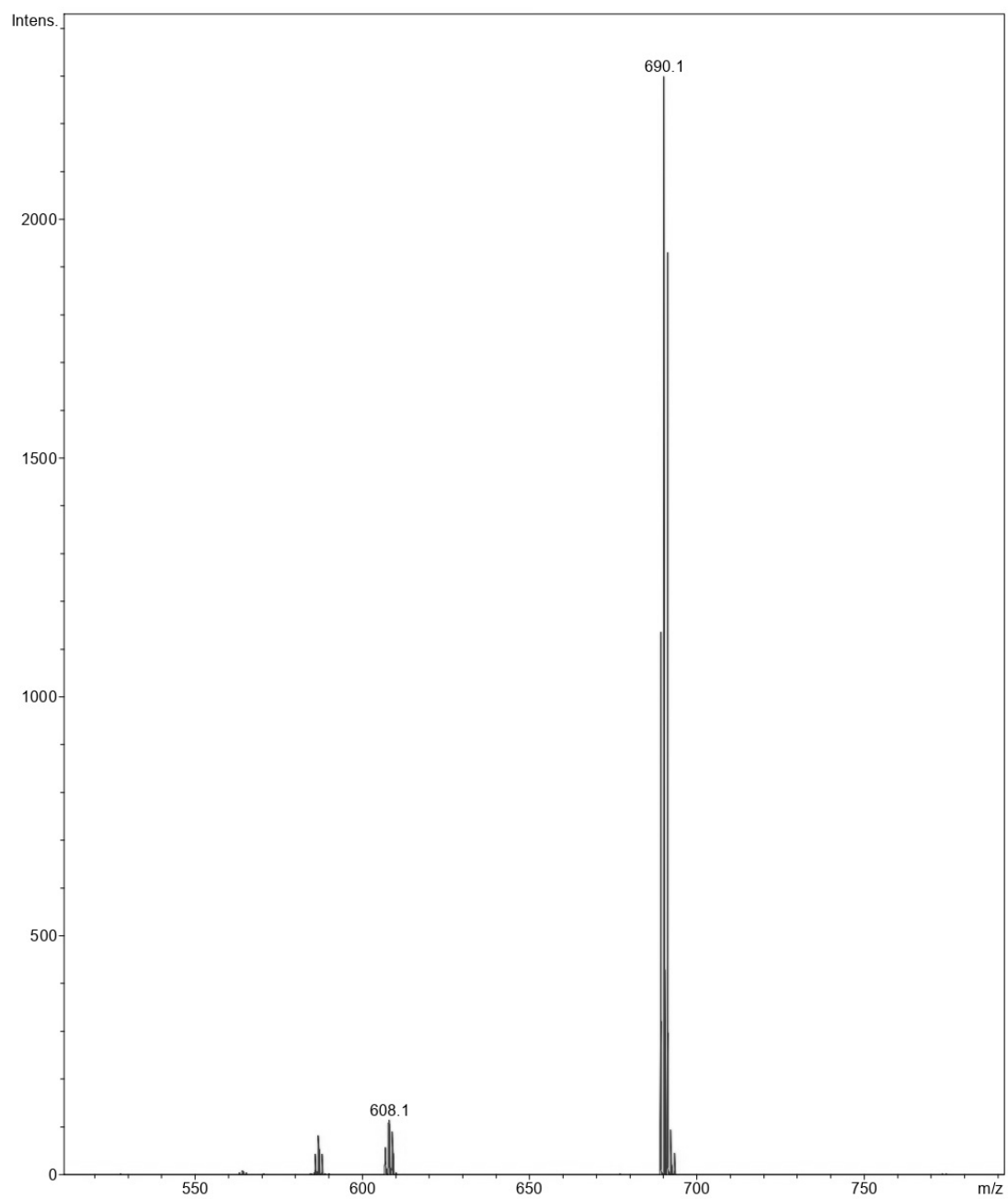


Figura A.1.241. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **19b**.

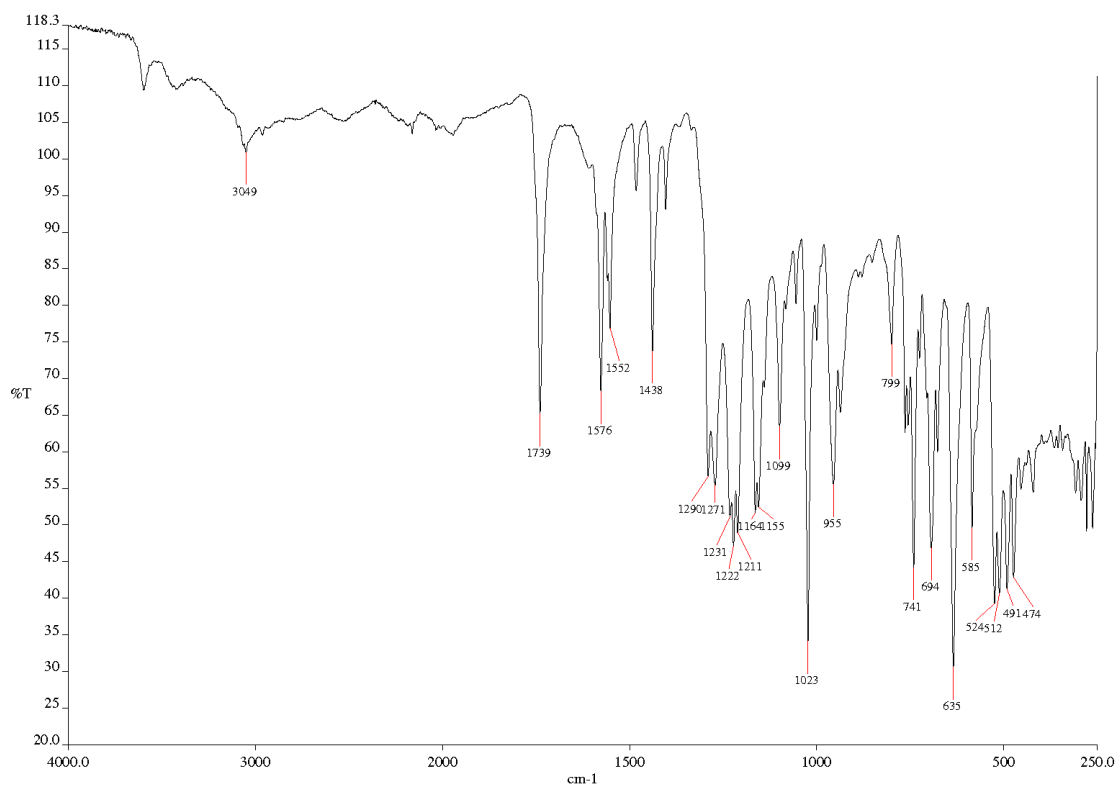


Figura A.1.242. Espectro de IR del complejo **20**.

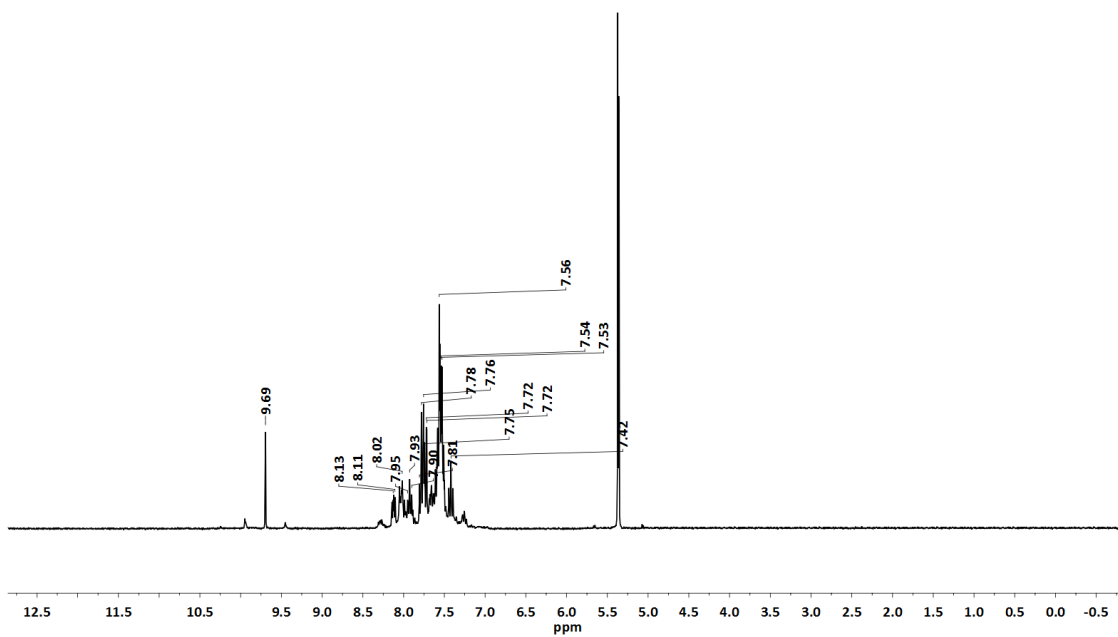


Figura A.1.243. Espectro de ¹H-RMN en CD₂Cl₂ del complejo **20**.

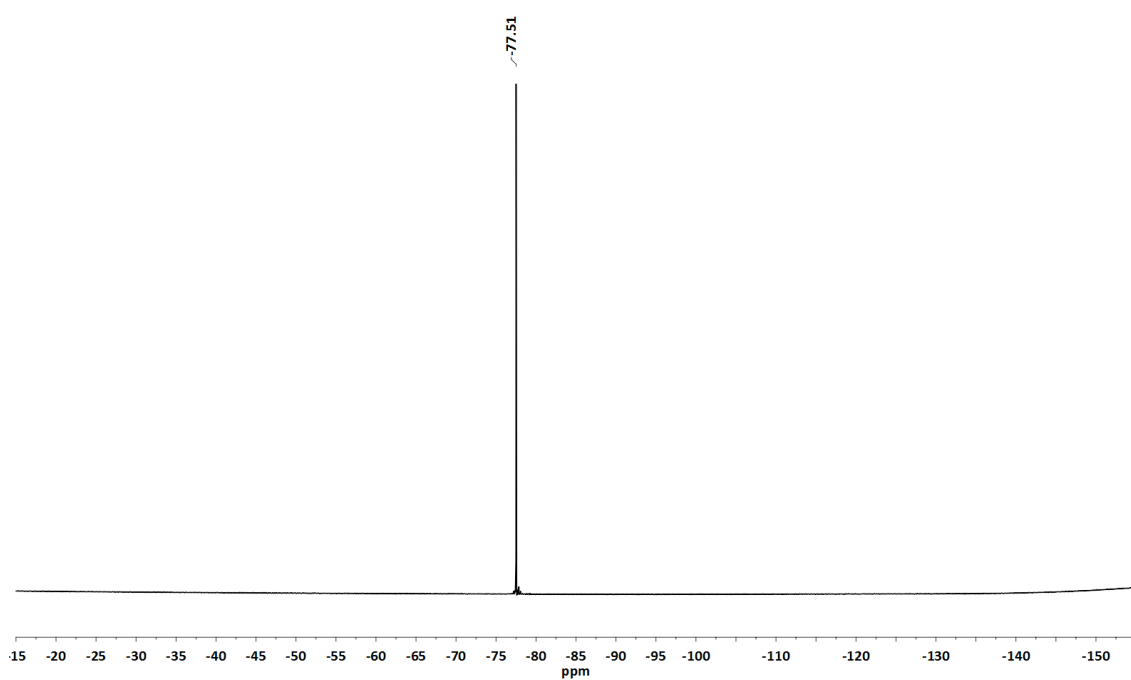


Figura A.1.244. Espectro de ^{19}F -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **20**.

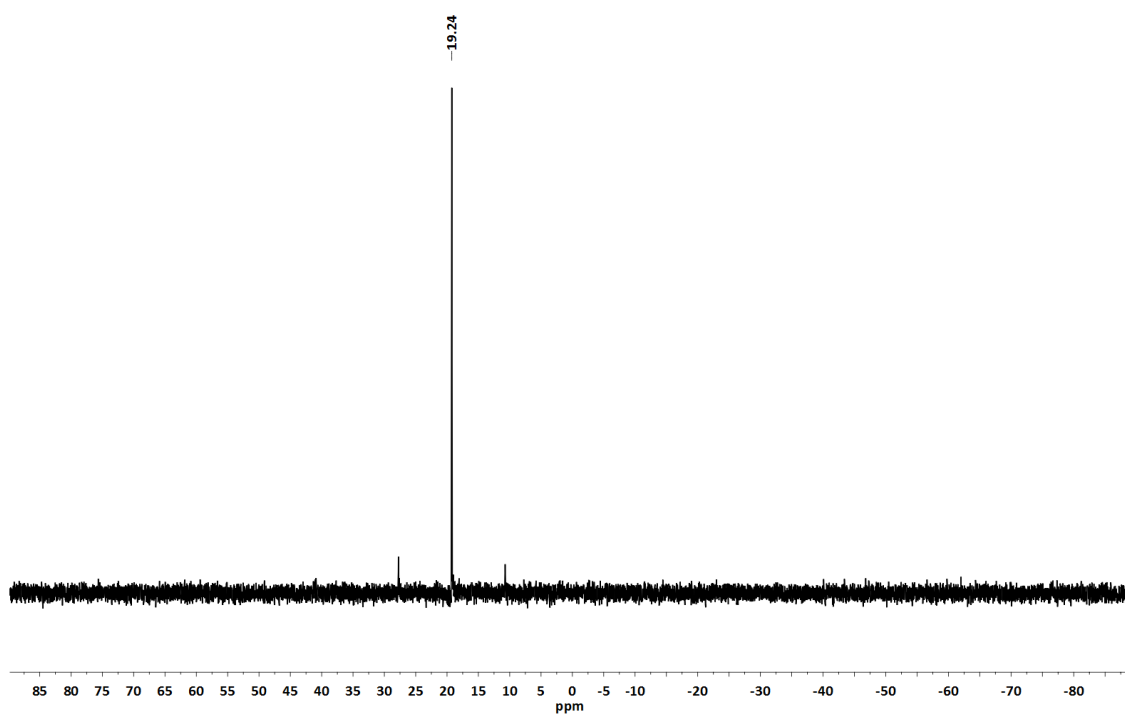


Figura A.1.245. Espectro de ^{31}P -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **20**.

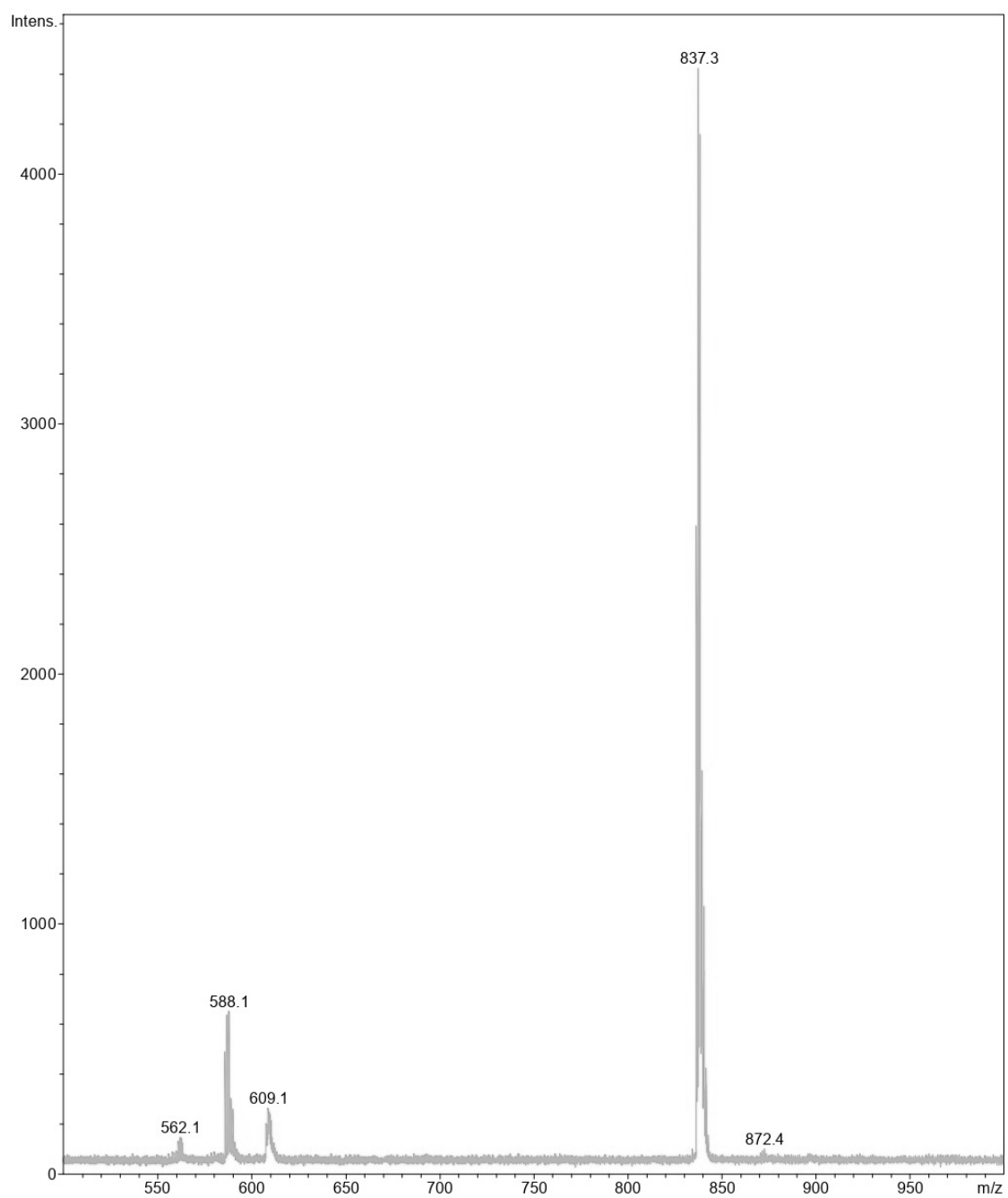


Figura A.1.246. Espectro de MS (MALDI +) en CD_2Cl_2 del complejo **20**.

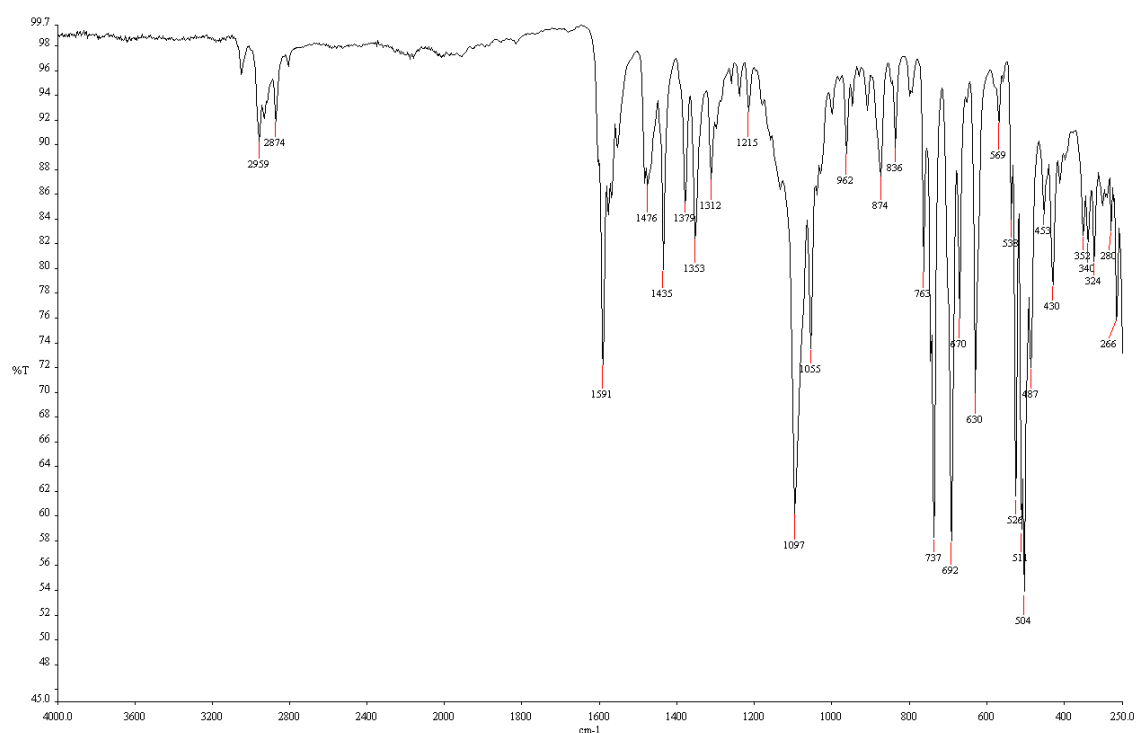


Figura A.1.247. Espectro de IR del complejo **21a**.

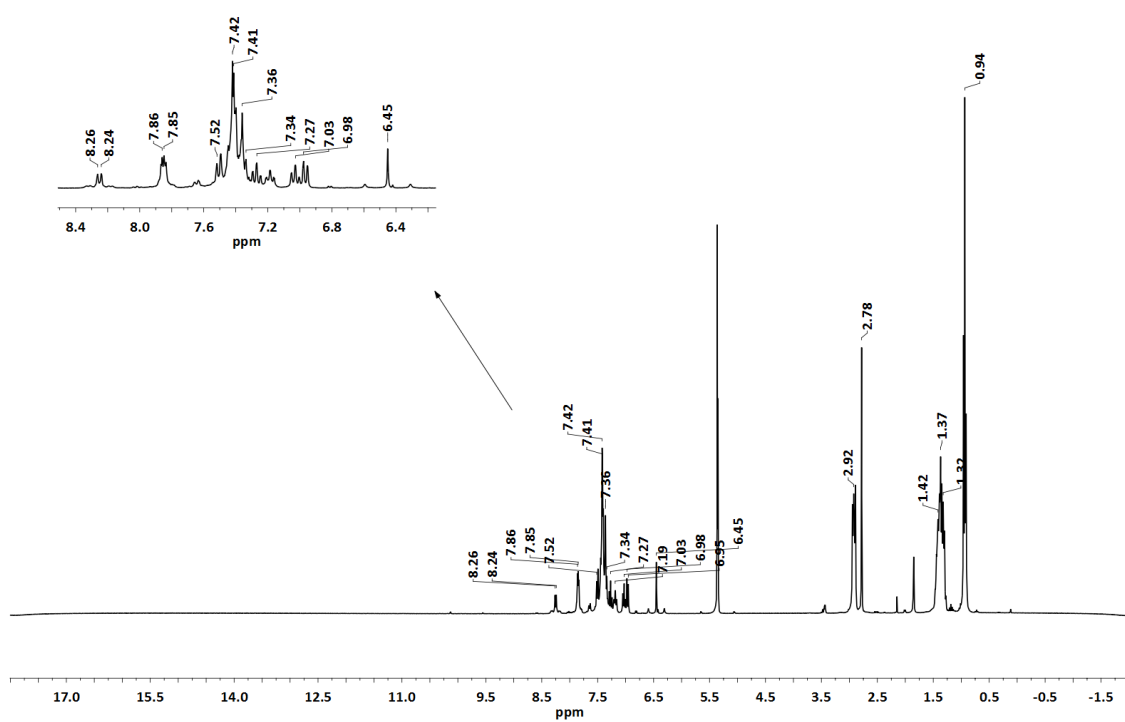


Figura A.1.248. Espectro de ^1H -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **21a**.

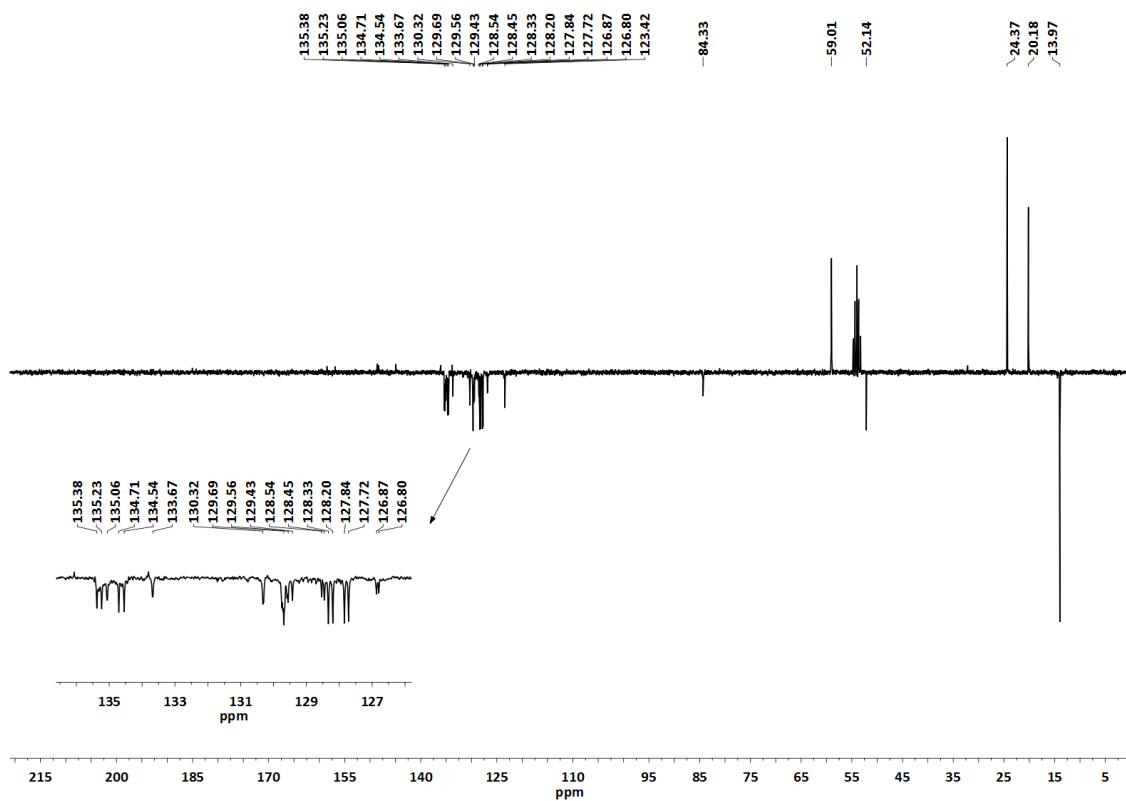


Figura A.1.249. Espectro de ^{13}C -RMN (APT) en CD_2Cl_2 del complejo **21a**.

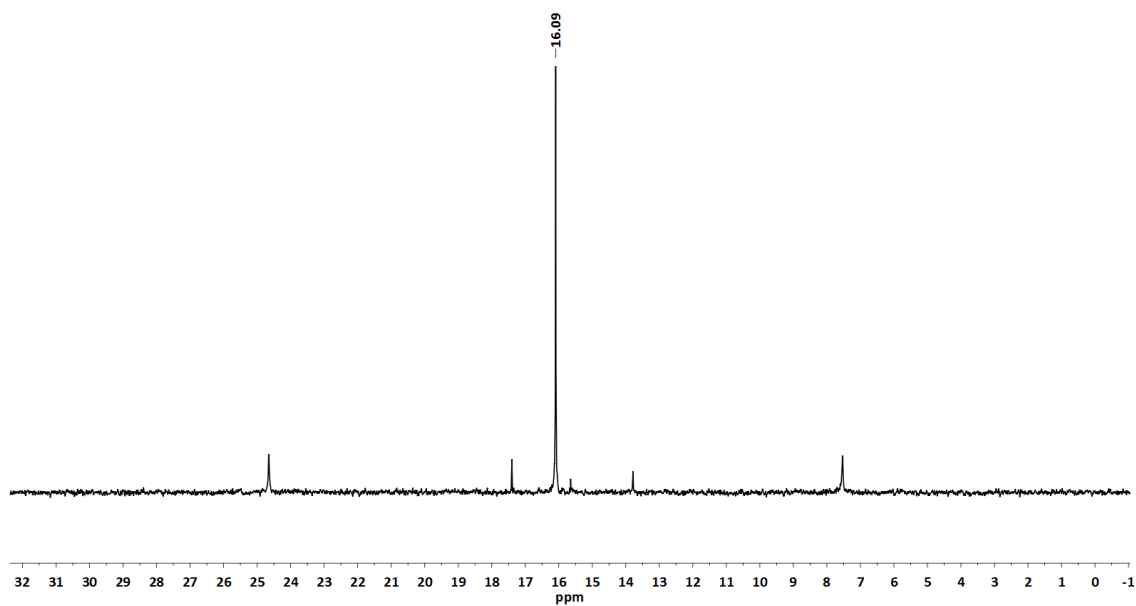


Figura A.1.250. Espectro de ^{31}P -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **21a**.

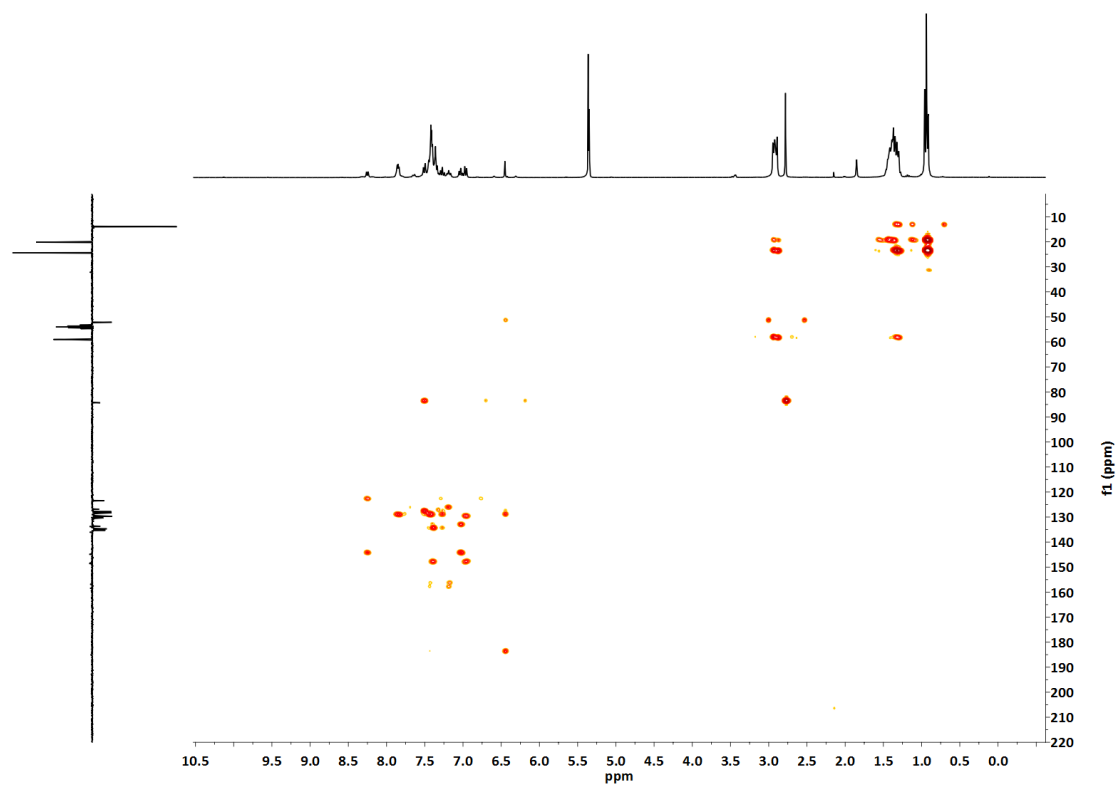


Figura A.1.251. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HMBC en CD_2Cl_2 del complejo **21a**.

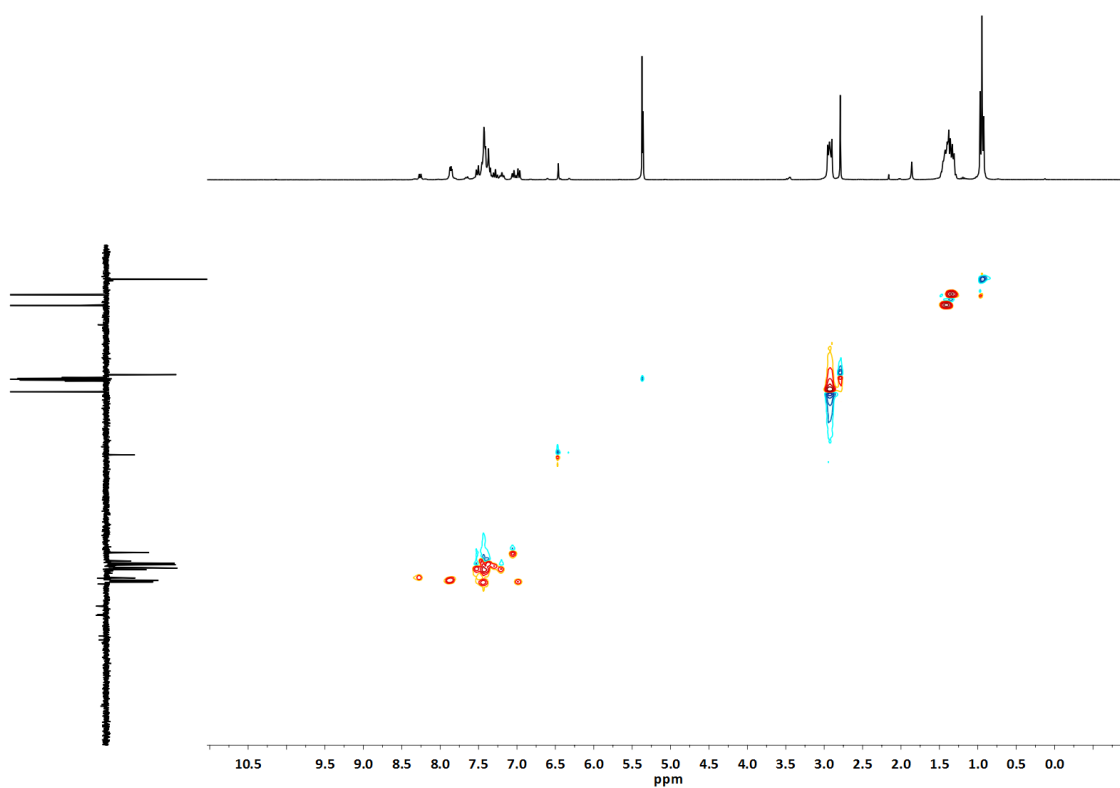


Figura A.1.252. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HSQC en CD_2Cl_2 del complejo **21a**.

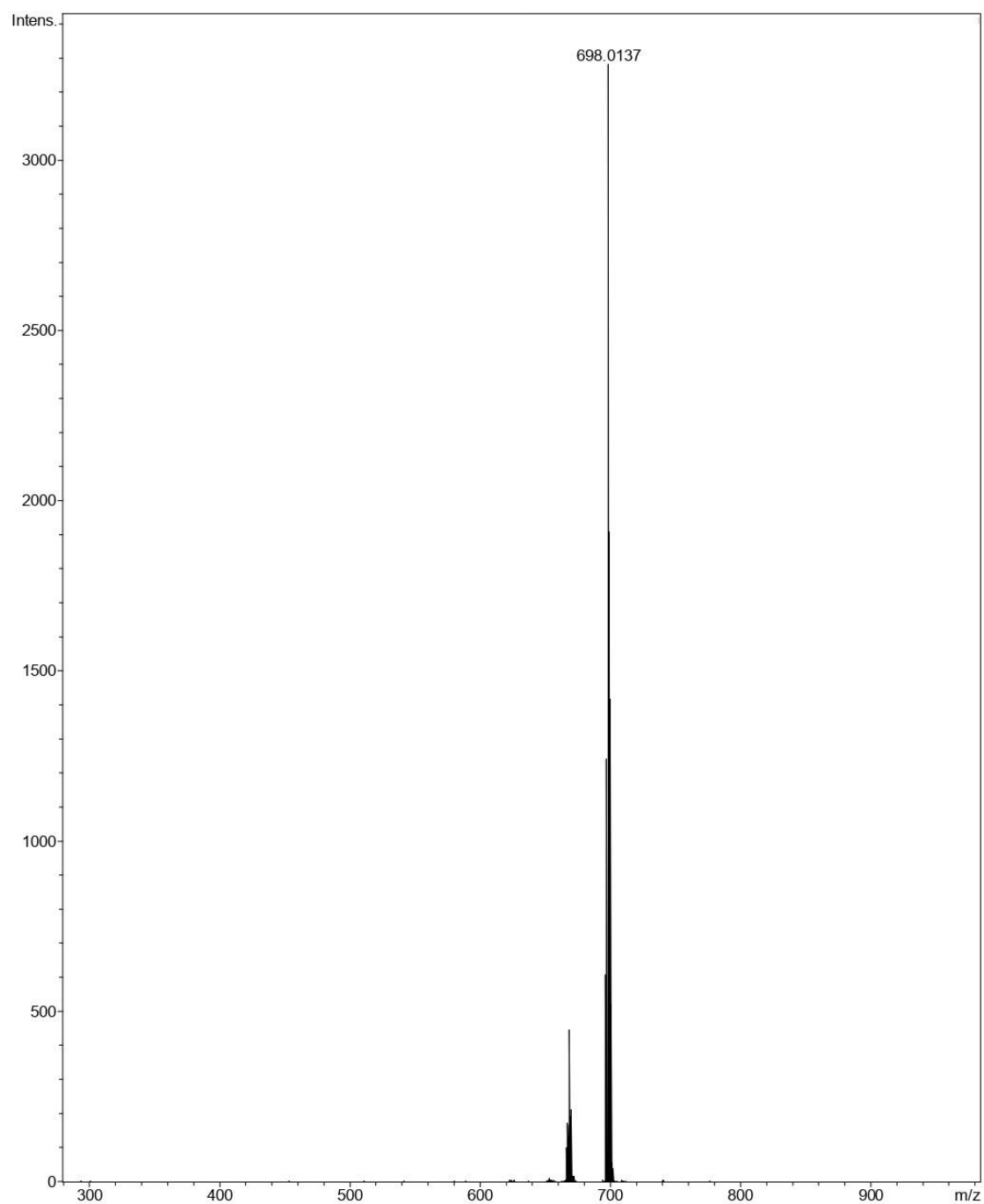


Figura A.1.253. Espectro de MS (HRMS -) en CD_2Cl_2 del complejo **21a**.

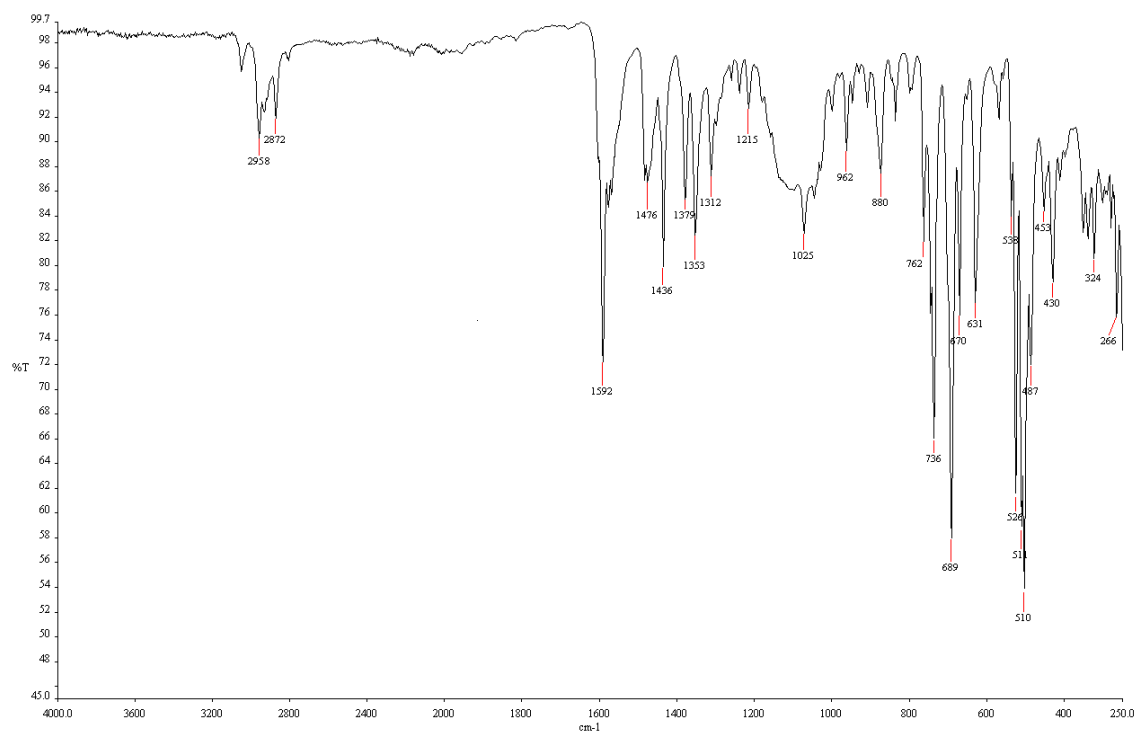


Figura A.1.254. Espectro de IR del complejo **21b**.

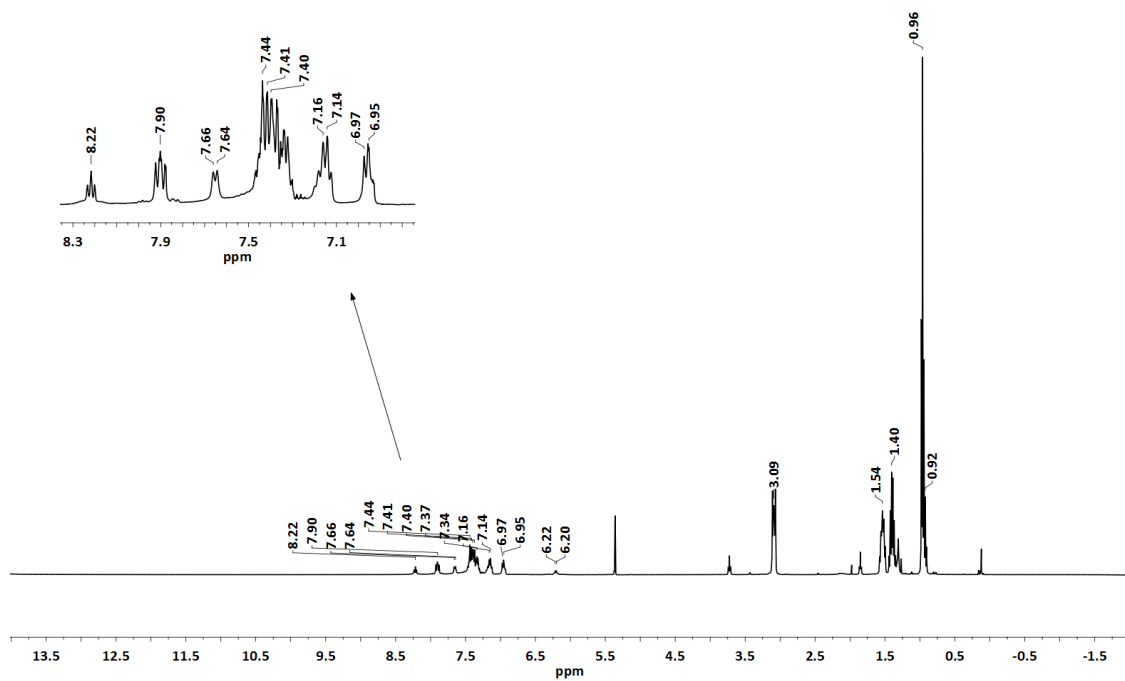


Figura A.1.255. Espectro de ^1H -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **21b**.

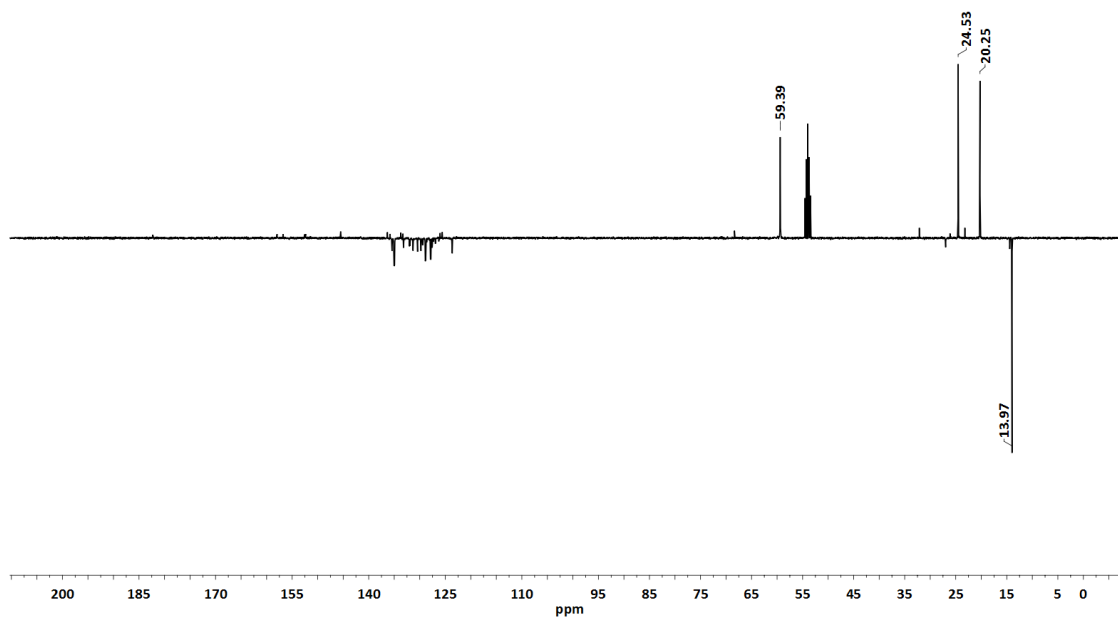


Figura A.1.256. Espectro de ^{13}C -RMN (APT) en CD_2Cl_2 del complejo **21b**.

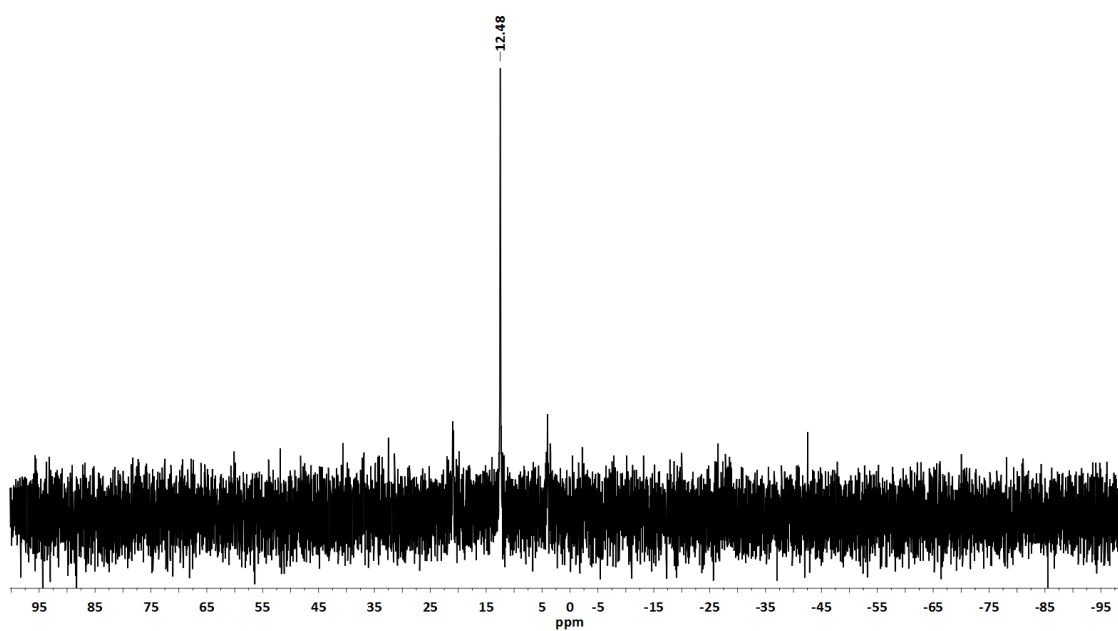


Figura A.1.257. Espectro de ^{31}P -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **21b**.

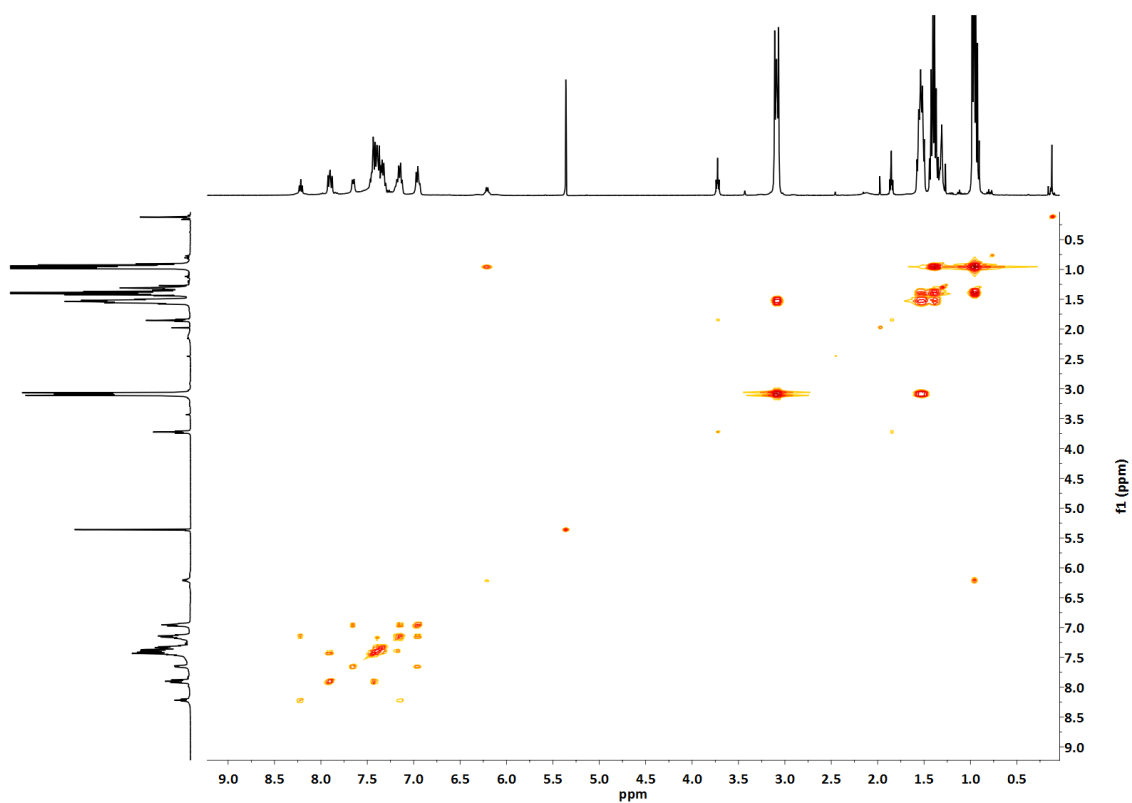


Figura A.1.258. Espectro bidimensional ^1H , ^1H -COSY en CD_2Cl_2 del complejo **21b**.

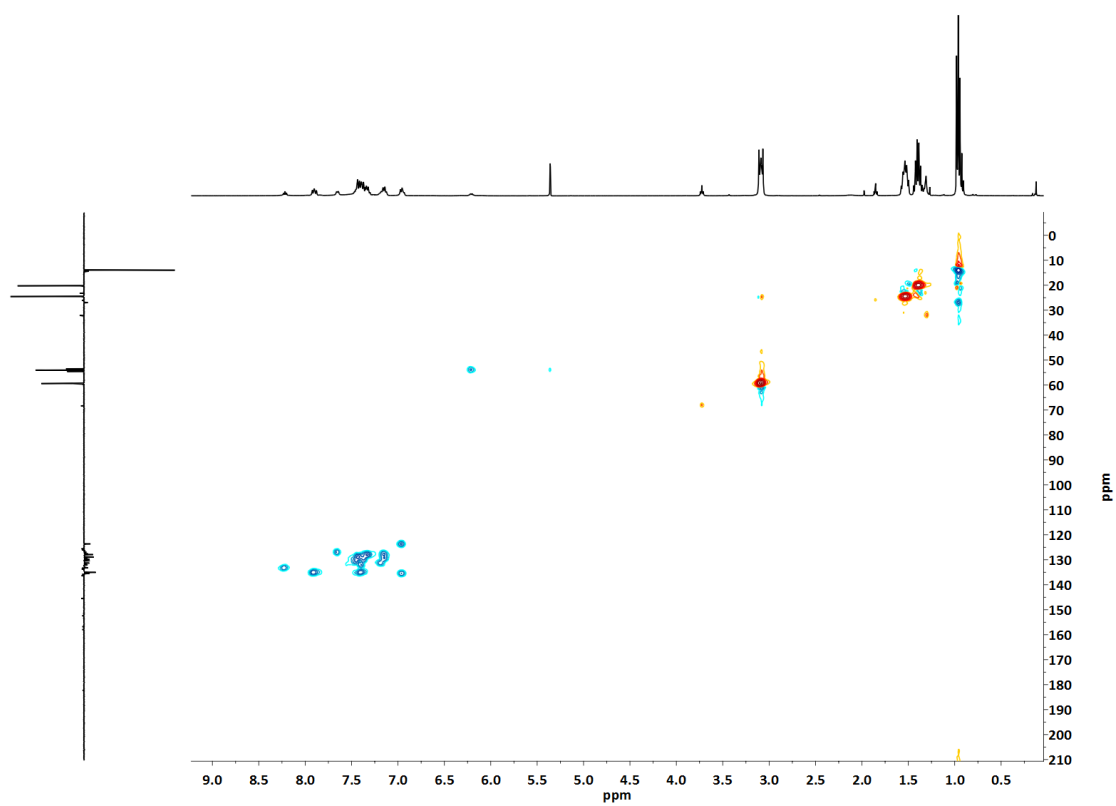


Figura A.1.259. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HSQC en CD_2Cl_2 del complejo **21b**.

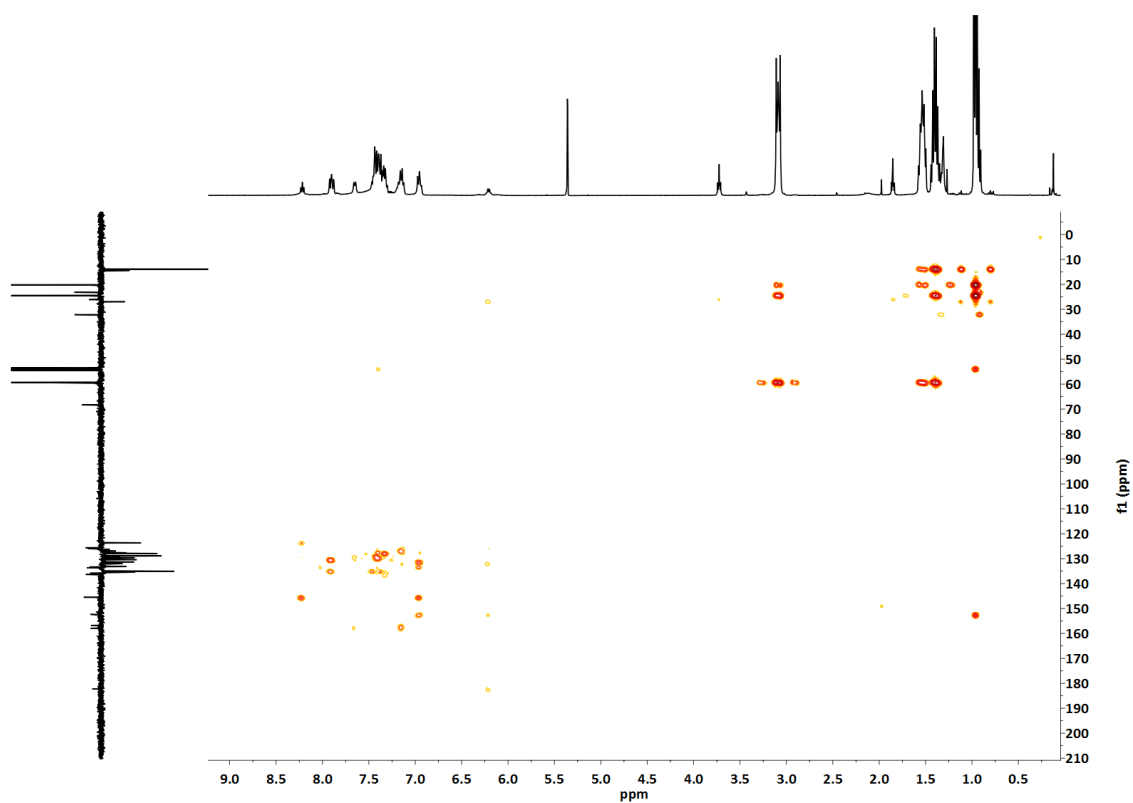


Figura A.1.260. Espectro bidimensional ^1H , ^{13}C -HMBC en CD_2Cl_2 del complejo **21b**.

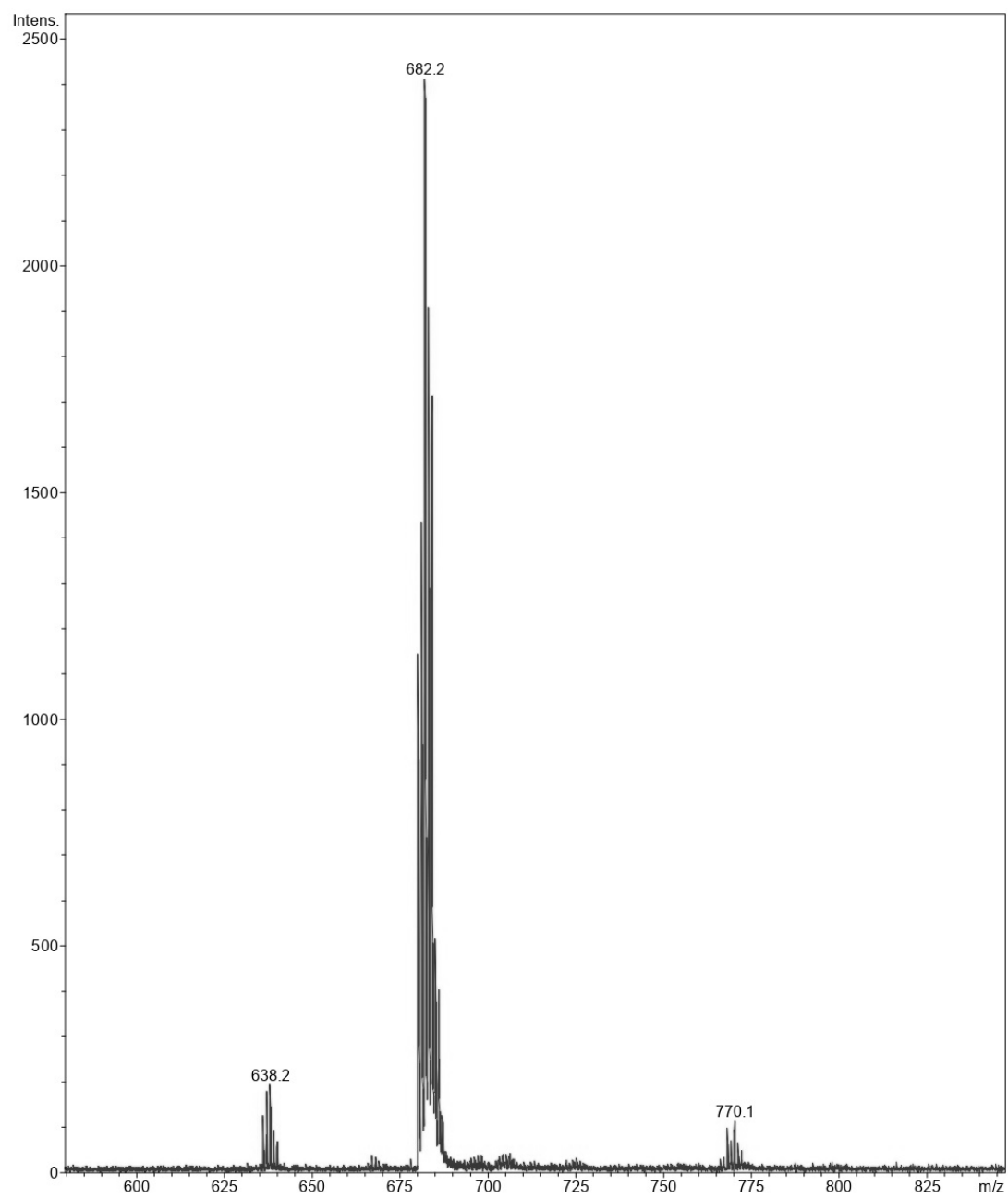


Figura A.1.261. Espectro de MS (MALDI-) en CD_2Cl_2 del complejo **21b**.

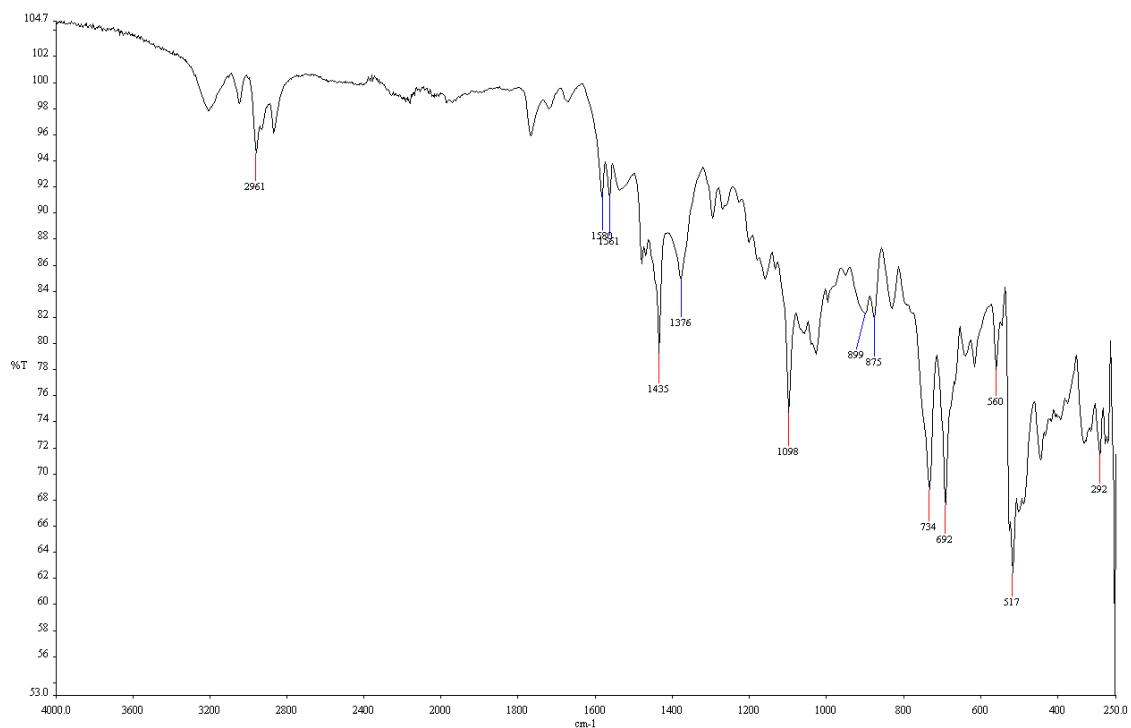


Figura A.1.262. Espectro de IR del complejo **21c**.

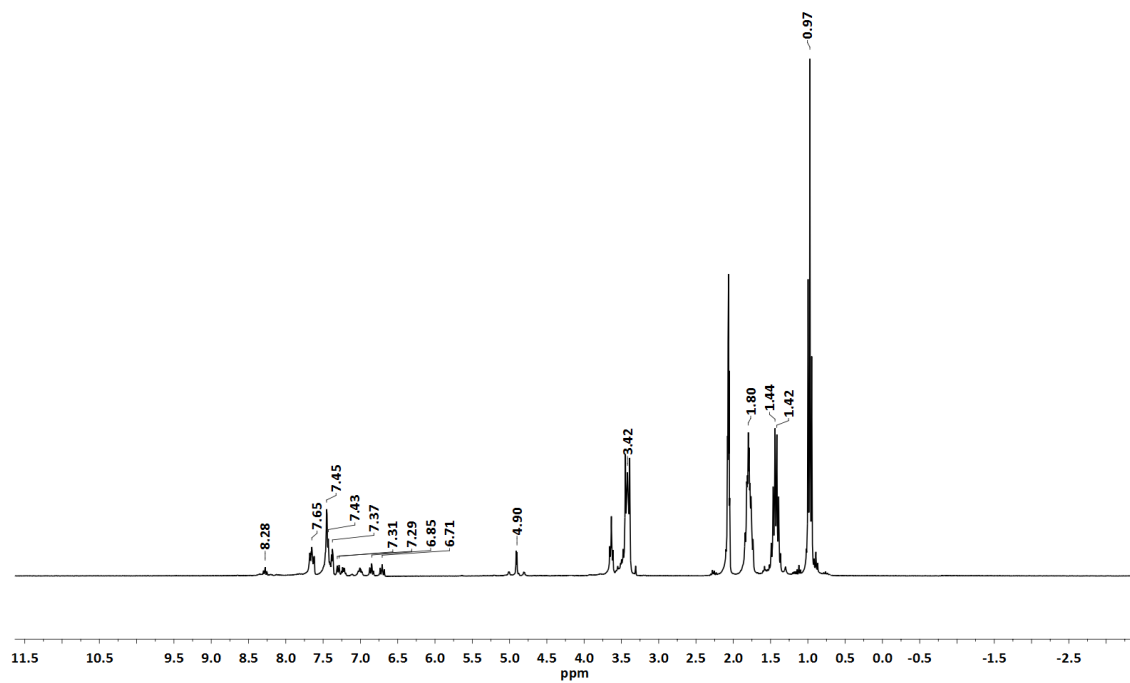


Figura A.1.263. Espectro de ¹H-RMN en CD₂Cl₂ del complejo **21c**.

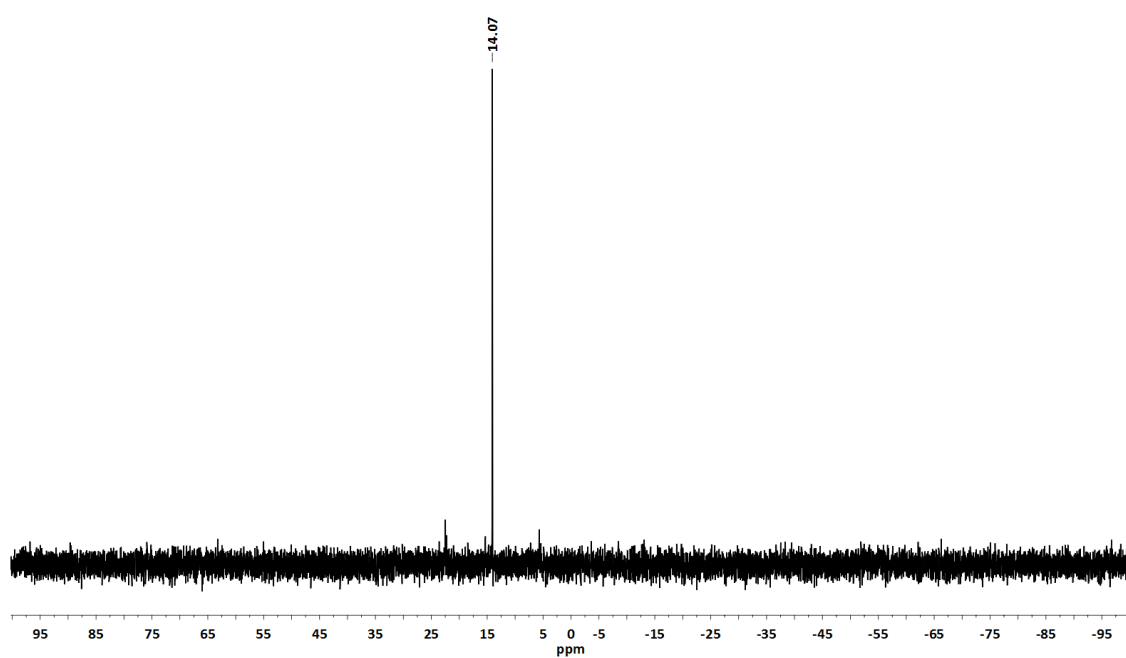


Figura A.1.264. Espectro de ^{31}P -RMN en CD_2Cl_2 del complejo **21c**.

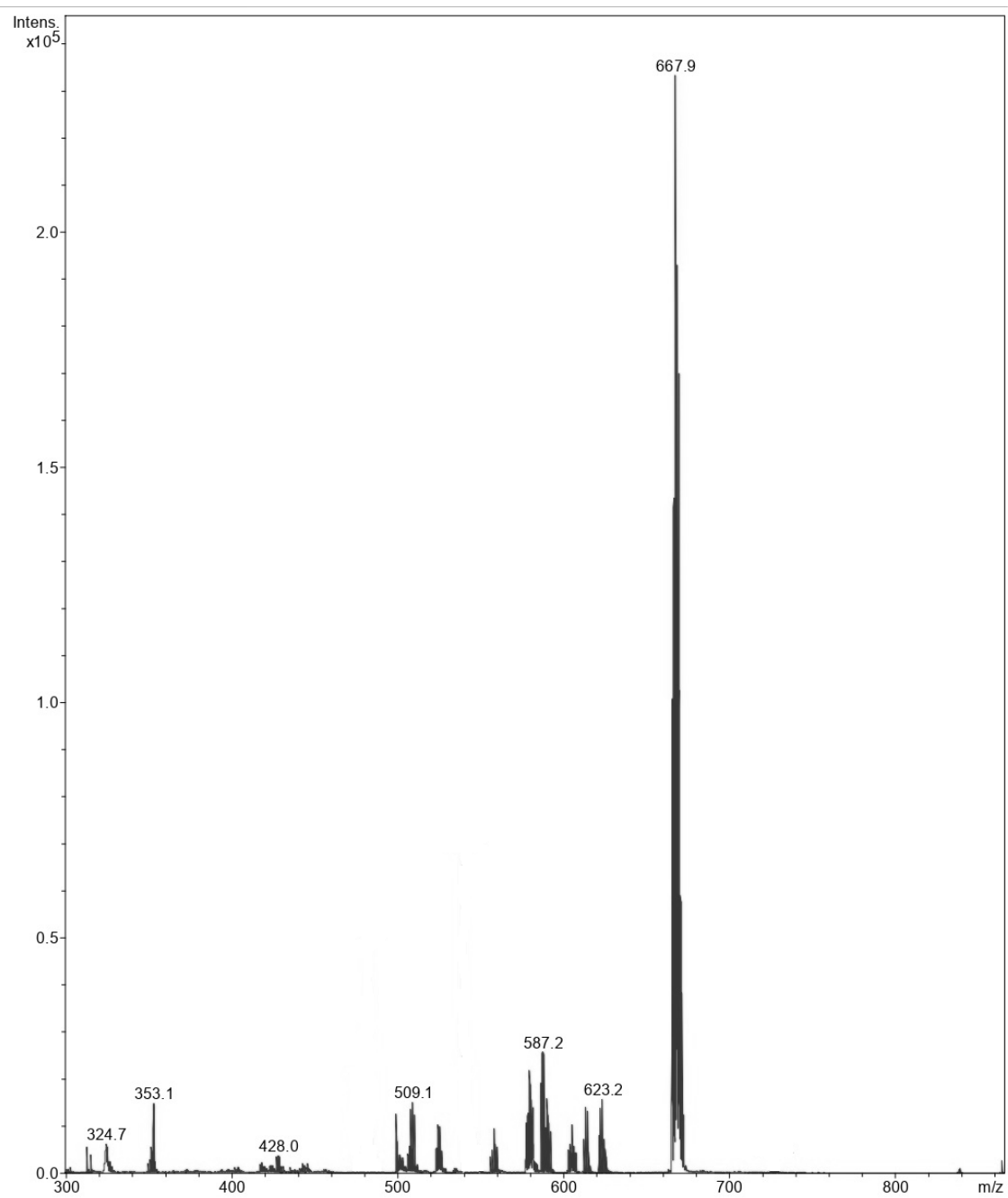


Figura A.1.265. Espectro de MS (MALDI -) en CD_2Cl_2 del complejo **21c**.

A.2. Datos cristalográficos de las estructuras obtenidas mediante difracción de rayos X.

A.2.1. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para *trans*-[PtCl₂(NCPH)₂]

Identification code	shelx	
Empirical formula	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ Pt	
Formula weight	472.23	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	a = 5.75501(12) Å	α = 115.977(2)°.
	b = 8.23896(19) Å	β = 96.1113(16)°.
	c = 8.44695(16) Å	γ = 92.7234(17)°.
Volume	356.014(14) Å ³	
Z	1	
Density (calculated)	2.203 Mg/m ³	
Absorption coefficient	10.214 mm ⁻¹	
F(000)	220	
Crystal size	0.440 x 0.140 x 0.090 mm ³	
Theta range for data collection	2.765 to 30.544°.	
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -11 ≤ k ≤ 11, -12 ≤ l ≤ 11	
Reflections collected	17791	
Independent reflections	2045 [R(int) = 0.0775]	
Completeness to theta = 25.000°	99.9 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.24365	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2045 / 0 / 88	
Goodness-of-fit on F ²	1.030	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0191, wR2 = 0.0464	
R indices (all data)	R1 = 0.0191, wR2 = 0.0464	
Extinction coefficient	n/a	

Largest diff. peak and hole	1.010 and -1.675 e.Å ⁻³
A.2.2. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para <i>trans</i>-[PtCl₂(NC-<i>p</i>-C₆H₄-^{<i>t</i>}Bu)₂]	
Identification code	amt882
Empirical formula	C ₂₂ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ Pt
Formula weight	584.44
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21/c
Unit cell dimensions	a = 7.8115(2) Å α = 90°. b = 15.5132(3) Å β = 116.940(2)°. c = 9.9792(4) Å γ = 90°.
Volume	1078.06(6) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.800 Mg/m ³
Absorption coefficient	6.765 mm ⁻¹
F(000)	568
Crystal size	0.4100 x 0.3500 x 0.1900 mm ³
Theta range for data collection	4.374 to 29.191°.
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 10, -19 ≤ k ≤ 19, -13 ≤ l ≤ 13
Reflections collected	12192
Independent reflections	2611 [R(int) = 0.0225]
Completeness to theta = 25.000°	99.3 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.49678
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2611 / 0 / 127
Goodness-of-fit on F ²	1.025
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0166, wR2 = 0.0348
R indices (all data)	R1 = 0.0236, wR2 = 0.0375
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.799 and -0.767 e.Å ⁻³

A.2.3. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para *trans*-[PtCl₂(NC(C₆H₃Me₂))₂]

Identification code	shelx
Empirical formula	C ₁₈ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ Pt
Formula weight	528.33
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P -1
Unit cell dimensions	a = 6.84158(17) Å α = 112.083(2)°. b = 8.13044(19) Å β = 101.110(2)°. c = 9.2528(2) Å γ = 98.482(2)°.
Volume	454.09(2) Å ³
Z	1
Density (calculated)	1.932 Mg/m ³
Absorption coefficient	8.019 mm ⁻¹
F(000)	252
Crystal size	0.510 x 0.330 x 0.220 mm ³
Theta range for data collection	3.420 to 29.339°.
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -11 ≤ k ≤ 10, -12 ≤ l ≤ 12
Reflections collected	18512
Independent reflections	2188 [R(int) = 0.0796]
Completeness to theta = 25.000°	94.7 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.32516
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2188 / 0 / 108
Goodness-of-fit on F ²	1.088
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0263, wR2 = 0.0662
R indices (all data)	R1 = 0.0276, wR2 = 0.0668
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	1.325 and -2.559 e.Å ⁻³

A.2.4. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para (NBu₄)[PtCl(NHCOPh)₂(H₂O)]

Identification code	amt907
Empirical formula	C ₃₀ H ₅₀ Cl N ₃ O ₃ Pt
Formula weight	731.27
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P -1
Unit cell dimensions	a = 8.63521(8) Å α = 88.4701(7)°. b = 9.36647(9) Å β = 79.5754(8)°. c = 19.38200(17) Å γ = 88.3309(7)°.
Volume	1540.75(2) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.576 Mg/m ³
Absorption coefficient	4.674 mm ⁻¹
F(000)	740
Crystal size	0.4100 x 0.1500 x 0.0500 mm ³
Theta range for data collection	4.728 to 29.229°.
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -12 ≤ k ≤ 12, -26 ≤ l ≤ 26
Reflections collected	33914
Independent reflections	7532 [R(int) = 0.0384]
Completeness to theta = 25.000°	99.3 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.49403
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	7532 / 0 / 359
Goodness-of-fit on F ²	1.030
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0236, wR2 = 0.0540
R indices (all data)	R1 = 0.0263, wR2 = 0.0554
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	1.707 and -1.048 e.Å ⁻³

A.2.5. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para $((\text{NBu}_4)[\text{PtCl}(\text{NHCO}(\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2))_2(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O})$

Identification code	shelx
Empirical formula	C ₃₄ H ₆₀ Cl N ₃ O ₄ Pt
Formula weight	805.39
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P -1
Unit cell dimensions	a = 8.14016(15) Å α = 89.4396(14)°. b = 9.36047(16) Å β = 83.6595(15)°. c = 24.3773(4) Å γ = 86.2840(14)°.
Volume	1842.20(6) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.452 Mg/m ³
Absorption coefficient	3.919 mm ⁻¹
F(000)	824
Crystal size	0.36 x 0.28 x 0.15 mm ³
Theta range for data collection	3.182 to 29.408°.
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 10, -12 ≤ k ≤ 12, -33 ≤ l ≤ 33
Reflections collected	37821
Independent reflections	9084 [R(int) = 0.0424]
Completeness to theta = 25.000°	99.8 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.67637
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	9084 / 0 / 420
Goodness-of-fit on F ²	1.044
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0267, wR2 = 0.0551
R indices (all data)	R1 = 0.0330, wR2 = 0.0578

Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.980 and -1.415 e.Å ⁻³

A.2.6. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para (NBu₄)[PtCl(NHCO(C₆H₂Me₃))₂(H₂O)]

Identification code	shelx
Empirical formula	C ₃₆ H ₆₂ Cl N ₃ O ₃ Pt
Formula weight	815.42
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21/c
Unit cell dimensions	a = 20.2339(3) Å α = 90°. b = 10.77336(14) Å β = 91.0064(11)°. c = 17.2571(2) Å γ = 90°.
Volume	3761.25(8) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.440 Mg/m ³
Absorption coefficient	3.838 mm ⁻¹
F(000)	1672
Crystal size	0.490 x 0.300 x 0.180 mm ³
Theta range for data collection	3.564 to 29.442°.
Index ranges	-27 ≤ h ≤ 27, -14 ≤ k ≤ 14, -23 ≤ l ≤ 23
Reflections collected	80447
Independent reflections	9707 [R(int) = 0.0377]
Completeness to theta = 25.000°	99.7 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.40456
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	9707 / 0 / 423
Goodness-of-fit on F ²	1.027
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0195, wR2 = 0.0426

R indices (all data)	R1 = 0.0229, wR2 = 0.0441
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.844 and -1.099 e.Å ⁻³

A.2.7. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para (NBu₄)[PtCl(NHCOPh)₂(*p*-NH₂-C₆H₄Me)]

Identification code	amt1094
Empirical formula	C ₃₇ H ₅₇ Cl N ₄ O ₂ Pt
Formula weight	820.40
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21/c
Unit cell dimensions	a = 10.1668(2) Å α = 90°. b = 16.7762(3) Å β = 101.002(2)°. c = 22.8718(5) Å γ = 90°.
Volume	3829.32(14) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.423 Mg/m ³
Absorption coefficient	3.769 mm ⁻¹
F(000)	1672
Crystal size	0.4700 x 0.4300 x 0.2100 mm ³
Theta range for data collection	2.592 to 29.419°.
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -22 ≤ k ≤ 22, -30 ≤ l ≤ 31
Reflections collected	40959
Independent reflections	9398 [R(int) = 0.0295]
Completeness to theta = 25.000°	99.9 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.40895
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	9398 / 0 / 427

Goodness-of-fit on F^2	1.050
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0232$, $wR2 = 0.0464$
R indices (all data)	$R1 = 0.0305$, $wR2 = 0.0490$
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.837 and -1.000 e.Å ⁻³

A.2.8. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(NC₅H₄NMe₂)₂] \cdot 2H₂O

Identification code	amt822
Empirical formula	C ₂₈ H ₃₆ N ₆ O ₄ Pt
Formula weight	715.72
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	C2/c
Unit cell dimensions	$a = 21.3733(14)$ Å $\alpha = 90^\circ$. $b = 8.9339(4)$ Å $\beta = 134.028(6)^\circ$. $c = 20.4269(11)$ Å $\gamma = 90^\circ$.
Volume	2804.4(3) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.695 Mg/m ³
Absorption coefficient	5.048 mm ⁻¹
F(000)	1424
Crystal size	0.47 x 0.31 x 0.21 mm ³
Theta range for data collection	4.24 to 29.76°.
Index ranges	-29 ≤ h ≤ 29, -12 ≤ k ≤ 12, -28 ≤ l ≤ 27
Reflections collected	13949
Independent reflections	3672 [$R(\text{int}) = 0.0486$]
Completeness to $\theta = 25.00^\circ$	99.5 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.4170 and 0.2001
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2

Data / restraints / parameters	3672 / 18 / 192
Goodness-of-fit on F^2	1.082
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0323$, $wR2 = 0.0623$
R indices (all data)	$R1 = 0.0519$, $wR2 = 0.0700$
Largest diff. peak and hole	1.574 and -1.304 e.Å ⁻³

A.2.9. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para *trans*-[Pt(NHCOPh)₂(PPh₂)₃]

Identification code	amt823
Empirical formula	C ₅₀ H ₄₂ N ₂ O ₂ P ₂ Pt
Formula weight	959.89
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	$a = 9.6422(3)$ Å $\alpha = 94.351(3)^\circ$. $b = 10.1415(4)$ Å $\beta = 113.868(4)^\circ$. $c = 11.6943(5)$ Å $\gamma = 108.012(3)^\circ$.
Volume	967.57(6) Å ³
Z	1
Density (calculated)	1.647 Mg/m ³
Absorption coefficient	3.754 mm ⁻¹
F(000)	480
Crystal size	0.38 x 0.24 x 0.09 mm ³
Theta range for data collection	4.17 to 29.70°.
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -14 ≤ k ≤ 13, -15 ≤ l ≤ 16
Reflections collected	18146
Independent reflections	5019 [$R(\text{int}) = 0.0586$]
Completeness to $\theta = 25.00^\circ$	99.5 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7287 and 0.3296
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	5019 / 0 / 263

Goodness-of-fit on F^2	1.053
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0371$, $wR2 = 0.0914$
R indices (all data)	$R1 = 0.0374$, $wR2 = 0.0915$
Largest diff. peak and hole	5.084 and -2.100 e. \AA^{-3}

A.2.10. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para *trans*- [Pt(NHCOPh)₂(P(CH₂Ph)₃)₂]

Identification code	amt727
Empirical formula	C ₅₆ H ₅₄ N ₂ O ₂ P ₂ Pt
Formula weight	1044.04
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 \AA
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	$a = 10.9953(3) \text{ \AA}$ $\alpha = 118.751(2)^\circ$. $b = 11.0747(2) \text{ \AA}$ $\beta = 97.273(2)^\circ$. $c = 11.1073(3) \text{ \AA}$ $\gamma = 94.856(2)^\circ$.
Volume	1159.66(5) \AA^3
Z	1
Density (calculated)	1.495 Mg/m ³
Absorption coefficient	3.139 mm ⁻¹
F(000)	528
Crystal size	0.33 x 0.31 x 0.20 mm ³
Theta range for data collection	4.26 to 28.95°.
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 14, -14 ≤ k ≤ 14, -14 ≤ l ≤ 15
Reflections collected	25519
Independent reflections	5544 [$R(\text{int}) = 0.0270$]
Completeness to $\theta = 25.00^\circ$	99.5 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.5725 and 0.4240

Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	5544 / 0 / 290
Goodness-of-fit on F^2	1.006
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0172$, $wR2 = 0.0422$
R indices (all data)	$R1 = 0.0172$, $wR2 = 0.0422$
Largest diff. peak and hole	0.681 and -0.668 e.Å ⁻³

A.2.11. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para *trans*-[Pt(NHCO-*p*-C₆H₄-^{*t*}Bu)₂(PPh₃)₂] \cdot 0.5H₂O

Identification code	amt874
Empirical formula	C ₅₈ H ₅₉ N ₂ O _{2.50} P ₂ Pt
Formula weight	1081.10
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P b c a
Unit cell dimensions	$a = 16.2340(5)$ Å $\alpha = 90^\circ$. $b = 16.3155(5)$ Å $\beta = 90^\circ$. $c = 18.4627(6)$ Å $\gamma = 90^\circ$.
Volume	4890.1(3) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.468 Mg/m ³
Absorption coefficient	2.981 mm ⁻¹
F(000)	2196
Crystal size	0.4100 x 0.1100 x 0.0200 mm ³
Theta range for data collection	4.340 to 29.245°.
Index ranges	-19 ≤ h ≤ 20, -22 ≤ k ≤ 19, -24 ≤ l ≤ 24
Reflections collected	26337
Independent reflections	5946 [$R(\text{int}) = 0.0370$]
Completeness to $\theta = 25.000^\circ$	99.3 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.70648

Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	5946 / 0 / 311
Goodness-of-fit on F^2	1.011
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0312$, $wR2 = 0.0641$
R indices (all data)	$R1 = 0.0643$, $wR2 = 0.0755$
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.844 and -1.023 e.Å ⁻³

A.2.12. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para *trans*-[Pt(NHCOEt)₂(PPh₃)₂] \cdot 2CHCl₃

Identification code	amt1007
Empirical formula	C ₄₄ H ₄₄ Cl ₆ N ₂ O ₂ P ₂ Pt
Formula weight	1102.54
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21/n
Unit cell dimensions	$a = 14.4241(2)$ Å $a = 90^\circ$. $b = 12.8766(2)$ Å $b =$ $101.1803(15)^\circ$. $c = 24.9331(4)$ Å $g = 90^\circ$.
Volume	4543.03(13) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.612 Mg/m ³
Absorption coefficient	3.551 mm ⁻¹
F(000)	2192
Crystal size	0.180 x 0.140 x 0.012 mm ³
Theta range for data collection	3.164 to 31.225°.
Index ranges	$-21 \leq h \leq 20$, $-18 \leq k \leq 14$, $-36 \leq l \leq 24$
Reflections collected	38025
Independent reflections	13148 [$R(\text{int}) = 0.0391$]

Completeness to $\theta = 25.000^\circ$	99.8 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.59924
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	13148 / 0 / 524
Goodness-of-fit on F^2	1.009
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0325$, $wR2 = 0.0626$
R indices (all data)	$R1 = 0.0541$, $wR2 = 0.0685$
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	1.349 and -1.704 e. \AA^{-3}

A.2.13. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para *trans*- [Pt(NHCOPh)₂(Cy₂PCH₂PCy₂)₂] \cdot 2CHCl₃

Identification code	amt832
Empirical formula	C ₆₆ H ₁₀₆ Cl ₆ N ₂ O ₂ P ₄ Pt
Formula weight	1491.19
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 \AA
Crystal system	Triclinic
Space group	P -1
Unit cell dimensions	$a = 11.5399(5) \text{ \AA}$ $a = 63.821(4)^\circ$. $b = 12.4559(7) \text{ \AA}$ $b = 85.332(3)^\circ$. $c = 13.6039(5) \text{ \AA}$ $\gamma = 80.340(4)^\circ$.
Volume	1729.89(15) \AA^3
Z	1
Density (calculated)	1.431 Mg/m ³
Absorption coefficient	2.395 mm ⁻¹
F(000)	772
Crystal size	0.260 x 0.140 x 0.030 mm ³
Theta range for data collection	4.264 to 29.827 $^\circ$.
Index ranges	-15 $\leq h \leq$ 16, -17 $\leq k \leq$ 16, -18 $\leq l \leq$ 18

Reflections collected	17277
Independent reflections	8206 [R(int) = 0.0671]
Completeness to theta = 25.000°	96.2 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.53740
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	8206 / 0 / 415
Goodness-of-fit on F ²	1.043
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0623, wR2 = 0.1460
R indices (all data)	R1 = 0.0666, wR2 = 0.1505
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	6.598 and -3.828 e.Å ⁻³

A.2.14. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para *Pt(PhCONH)₂(dppe)*

Identification code	amt600
Empirical formula	C ₄₀ H ₃₆ N ₂ O ₂ P ₂ Pt
Formula weight	833.74
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2(1)/n
Unit cell dimensions	a = 14.7716(2) Å α = 90°. b = 11.0849(2) Å β = 101.3290(10)°. c = 21.6701(3) Å γ = 90°.
Volume	3479.16(9) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.592 Mg/m ³
Absorption coefficient	4.163 mm ⁻¹
F(000)	1656
Crystal size	0.23 x 0.11 x 0.03 mm ³

Theta range for data collection	4.14 to 28.92°.
Index ranges	-19<=h<=20, -15<=k<=14, -29<=l<=29
Reflections collected	38536
Independent reflections	8315 [R(int) = 0.0675]
Completeness to theta = 25.00°	99.5 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.8853 and 0.4477
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	8315 / 0 / 424
Goodness-of-fit on F ²	1.014
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0343, wR2 = 0.0520
R indices (all data)	R1 = 0.0640, wR2 = 0.0554
Largest diff. peak and hole	1.489 and -1.042 e.Å ⁻³

A.2.15. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para (NBu₄)[PtI₂Cl(NHCOPh)₂(H₂O)]

Identification code	amt1080.
Empirical formula	C30 H50 Cl I2 N3 O3 Pt
Formula weight	985.07
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P b c a
Unit cell dimensions	a = 17.4636(2) Å a = 90°. b = 17.2207(2) Å b = 90°. c = 23.5317(3) Å g = 90°.
Volume	7076.83(15) Å ³
Z	8
Density (calculated)	1.849 Mg/m ³
Absorption coefficient	5.818 mm ⁻¹
F(000)	3808
Crystal size	0.480 x 0.410 x 0.380 mm ³

Theta range for data collection	2.615 to 29.313°.
Index ranges	-23<=h<=20, -23<=k<=22, -28<=l<=32
Reflections collected	40453
Independent reflections	8718 [R(int) = 0.0335]
Completeness to theta = 25.000°	99.9 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.55238
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	8718 / 4 / 375
Goodness-of-fit on F ²	1.023
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0433, wR2 = 0.1048
R indices (all data)	R1 = 0.0555, wR2 = 0.1119
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	5.456 and -2.945 e.Å ⁻³

A.2.16. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para (NBu₄)[PtCl(SO₃)(NHCOH-Ph)₂]

Identification code	amt897
Empirical formula	C30 H50 Cl N3 O5 Pt S
Formula weight	795.33
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P -1
Unit cell dimensions	a = 9.61808(14) Å α = 75.5405(9)°. b = 9.79714(12) Å β = 87.5246(10)°. c = 18.71519(18) Å γ = 75.2855(11)°.
Volume	1651.28(4) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.600 Mg/m ³

Absorption coefficient	4.434 mm ⁻¹
F(000)	804
Crystal size	0.4800 x 0.2900 x 0.0900 mm ³
Theta range for data collection	4.302 to 29.160°.
Index ranges	-13<=h<=13, -13<=k<=13, -25<=l<=24
Reflections collected	35627
Independent reflections	7937 [R(int) = 0.0248]
Completeness to theta = 25.000°	99.3 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.43701
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	7937 / 0 / 390
Goodness-of-fit on F ²	1.028
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0171, wR2 = 0.0416
R indices (all data)	R1 = 0.0181, wR2 = 0.0420
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.997 and -0.650 e.Å ⁻³

A.2.17. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para [Pt(C₆H₄-CON-CH-C₆H₄-PPh₂)(NHCOPh)]

Identification code	amt819
Empirical formula	C ₃₃ H ₂₅ N ₂ O ₂ P Pt
Formula weight	707.61
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	a = 10.0353(3) Å α = 85.770(3)°. b = 11.4574(4) Å β = 80.279(3)°. c = 11.9587(4) Å γ = 71.726(3)°.
Volume	1286.58(7) Å ³

Z	2
Density (calculated)	1.827 Mg/m ³
Absorption coefficient	5.551 mm ⁻¹
F(000)	692
Crystal size	0.38 x 0.23 x 0.17 mm ³
Theta range for data collection	4.16 to 29.65°.
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -15 ≤ k ≤ 15, -16 ≤ l ≤ 16
Reflections collected	24929
Independent reflections	6663 [R(int) = 0.0582]
Completeness to theta = 25.00°	99.5 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.4521 and 0.2268
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	6663 / 0 / 358
Goodness-of-fit on F ²	1.064
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0438, wR2 = 0.1120
R indices (all data)	R1 = 0.0483, wR2 = 0.1156
Largest diff. peak and hole	5.370 and -3.268 e.Å ⁻³

A.2.18. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para [Pt(C₆H₄-CON-CH-C₆H₄-PPh₂)(NHC(OH)Ph)](BF₄)

Identification code	amt932	
Empirical formula	C33 H26 B F4 N2 O2 P Pt	
Formula weight	795.43	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	a = 8.2329(2) Å	α = 79.468(3)°.
	b = 11.0442(4) Å	β = 76.179(3)°.
	c = 16.5441(5) Å	γ = 89.045(3)°.
Volume	1435.54(8) Å ³	

Z	2
Density (calculated)	1.840 Mg/m ³
Absorption coefficient	5.005 mm ⁻¹
F(000)	776
Crystal size	0.2300 x 0.1100 x 0.1000 mm ³
Theta range for data collection	4.190 to 30.125°.
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -15 ≤ k ≤ 12, -22 ≤ l ≤ 21
Reflections collected	15164
Independent reflections	7310 [R(int) = 0.0323]
Completeness to theta = 25.000°	99.4 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.69388
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	7310 / 0 / 405
Goodness-of-fit on F ²	1.024
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0282, wR2 = 0.0526
R indices (all data)	R1 = 0.0338, wR2 = 0.0549
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	1.238 and -1.222 e.Å ⁻³

A.2.19. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para [Pt(C₆H₄-CON-CH-C₆H₄-PPh₂)(NHC(OMe)Ph)](BF₄)

Identification code	amt922
Empirical formula	C ₃₄ H ₂₈ B F ₄ N ₂ O ₂ P Pt
Formula weight	809.45
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21/c
Unit cell dimensions	a = 15.87148(15) Å α = 90°. b = 10.61244(9) Å β = 100.7299(9)°. c = 17.91563(17) Å γ = 90°.
Volume	2964.86(5) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.813 Mg/m ³
Absorption coefficient	4.848 mm ⁻¹
F(000)	1584
Crystal size	0.2900 x 0.2600 x 0.0800 mm ³
Theta range for data collection	4.326 to 31.043°.
Index ranges	-20 ≤ h ≤ 22, -15 ≤ k ≤ 15, -25 ≤ l ≤ 24
Reflections collected	41565
Independent reflections	8771 [R(int) = 0.0258]
Completeness to theta = 25.000°	99.2 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.59407
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	8771 / 0 / 415
Goodness-of-fit on F ²	1.029
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0203, wR2 = 0.0444
R indices (all data)	R1 = 0.0240, wR2 = 0.0457
Extinction coefficient	n/a

Largest diff. peak and hole 0.919 and -0.826 e.Å⁻³

A.2.20. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para *cis*-[PtBr₂(PPh₂C₆H₅-CH=NCOPh)]·0.5CH₂Cl₂

Identification code	amt958	
Empirical formula	C _{26.50} H ₂₁ Br ₂ Cl N O P Pt	
Formula weight	790.77	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21/n	
Unit cell dimensions	a = 9.83416(17) Å	α = 90°.
	b = 12.3781(2) Å	β = 91.6310(14)°.
	c = 20.7957(3) Å	γ = 90°.
Volume	2530.39(8) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	2.076 Mg/m ³	
Absorption coefficient	8.893 mm ⁻¹	
F(000)	1500	
Crystal size	0.0700 x 0.0200 x 0.0100 mm ³	
Theta range for data collection	4.146 to 30.087°.	
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -17 ≤ k ≤ 17, -27 ≤ l ≤ 29	
Reflections collected	31493	
Independent reflections	6858 [R(int) = 0.0545]	
Completeness to theta = 25.000°	99.4 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.65056	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	6858 / 0 / 311	
Goodness-of-fit on F ²	1.012	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0344, wR2 = 0.0564	

R indices (all data)	R1 = 0.0543, wR2 = 0.0618
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	1.789 and -1.809 e.Å ⁻³

A.2.21. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para
 $[PtCl_2(PhCONCHC_6H_4PPh_2)] \cdot 3CHCl_3$

Identification code	amt826
Empirical formula	C ₂₉ H ₂₃ Cl ₁₁ N O P Pt
Formula weight	1017.49
Temperature	446(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	a = 9.41214(16) Å α = 97.7080(15)°. b = 9.79222(16) Å β = 99.9518(15)°. c = 19.7913(4) Å γ = 92.2442(13)°.
Volume	1776.76(5) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.902 Mg/m ³
Absorption coefficient	4.848 mm ⁻¹
F(000)	984
Crystal size	0.13 x 0.05 x 0.02 mm ³
Theta range for data collection	4.16 to 29.78°.
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 12, -13 ≤ k ≤ 13, -27 ≤ l ≤ 27
Reflections collected	34946
Independent reflections	9258 [R(int) = 0.0449]
Completeness to theta = 25.00°	99.6 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.5939 and 0.2976
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	9258 / 0 / 397

Goodness-of-fit on F^2	1.079
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0429$, $wR2 = 0.0994$
R indices (all data)	$R1 = 0.0502$, $wR2 = 0.1027$
Largest diff. peak and hole	2.621 and -1.988 e.Å ⁻³

A.2.22. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para [PtBr(C₆H₄-CON-CH-C₆H₄-PPh₂)]·CH₂Cl₂

Identification code	amt1128
Empirical formula	C ₂₇ H ₂₁ Br Cl ₂ N O P Pt
Formula weight	752.32
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P -1
Unit cell dimensions	$a = 10.18211(18)$ Å $\alpha = 94.7897(14)^\circ$. $b = 10.49028(18)$ Å $\beta =$ $103.7285(15)^\circ$. $c = 12.5631(2)$ Å $\gamma = 103.9672(15)^\circ$.
Volume	1250.84(4) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.997 Mg/m ³
Absorption coefficient	7.506 mm ⁻¹
F(000)	720
Crystal size	0.49 x 0.49 x 0.12 mm ³
Theta range for data collection	2.822 to 30.587°.
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 14, -14 ≤ k ≤ 14, -17 ≤ l ≤ 17
Reflections collected	30353
Independent reflections	6991 [$R(\text{int}) = 0.0468$]
Completeness to $\theta = 25.000^\circ$	99.9 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.17820

Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	6991 / 4 / 334
Goodness-of-fit on F^2	1.053
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0342$, $wR2 = 0.0956$
R indices (all data)	$R1 = 0.0352$, $wR2 = 0.0965$
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	1.739 and -2.261 e. \AA^{-3}

A.2.23. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para [PtCl(C₆H₄-CON-CH-C₆H₄-PPh₂)]

Identification code	amt994	
Empirical formula	C ₂₆ H ₁₉ Cl N O P Pt	
Formula weight	622.93	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 \AA	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	$a = 9.1778(2) \text{\AA}$	$a = 95.500(2)^\circ$.
	$b = 9.2018(2) \text{\AA}$	$b = 104.207(2)^\circ$.
	$c = 13.5514(4) \text{\AA}$	$\gamma = 95.129(2)^\circ$.
Volume	1096.75(5) \AA^3	
Z	2	
Density (calculated)	1.886 Mg/m ³	
Absorption coefficient	6.611 mm ⁻¹	
F(000)	600	
Crystal size	0.410 x 0.390 x 0.080 mm ³	
Theta range for data collection	3.251 to 30.194 $^\circ$.	
Index ranges	-12 $\leq h \leq 12$, -12 $\leq k \leq 12$, -19 $\leq l \leq 18$	
Reflections collected	21523	
Independent reflections	5803 [$R(\text{int}) = 0.0532$]	
Completeness to $\theta = 25.000^\circ$	99.8 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.31428	

Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	5803 / 0 / 284
Goodness-of-fit on F^2	1.038
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0284$, $wR2 = 0.0620$
R indices (all data)	$R1 = 0.0323$, $wR2 = 0.0640$
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	1.799 and -1.380 e.Å ⁻³

A.2.24. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para [Pt(C₆H₄-CON-CH-C₆H₄-PPh₂)(PPh₃)](BF₄)·CHCl₃

Identification code	amt972	
Empirical formula	C ₄₅ H ₃₅ B Cl ₃ F ₄ N O P ₂ Pt	
Formula weight	1055.93	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	$a = 11.0166(4)$ Å	$a = 88.204(3)^\circ$.
	$b = 13.4688(5)$ Å	$b = 86.850(3)^\circ$.
	$c = 14.0350(4)$ Å	$\gamma = 82.366(3)^\circ$.
Volume	2060.33(11) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.702 Mg/m ³	
Absorption coefficient	3.733 mm ⁻¹	
F(000)	1040	
Crystal size	0.43 x 0.37 x 0.12 mm ³	
Theta range for data collection	3.252 to 31.465°.	
Index ranges	-15 ≤ h ≤ 15, -19 ≤ k ≤ 18, -20 ≤ l ≤ 19	
Reflections collected	43846	
Independent reflections	12161 [$R(\text{int}) = 0.0753$]	
Completeness to $\theta = 25.000^\circ$	99.8 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	

Max. and min. transmission	1.00000 and 0.66316
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	12161 / 90 / 568
Goodness-of-fit on F^2	1.029
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0385$, $wR2 = 0.0803$
R indices (all data)	$R1 = 0.0590$, $wR2 = 0.0860$
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	2.067 and -2.941 e.Å ⁻³

A.2.25. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para [Pt(C₆H₄-CON-CH-C₆H₄-PPh₂)(NCMe)](BF₄)

Identification code	amt1008	
Empirical formula	C ₂₈ H ₂₂ B F ₄ N ₂ O P Pt	
Formula weight	715.34	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P b c a	
Unit cell dimensions	$a = 8.31108(16)$ Å	$a = 90^\circ$.
	$b = 21.6030(4)$ Å	$b = 90^\circ$.
	$c = 28.5967(5)$ Å	$c = 90^\circ$.
Volume	$5134.38(16)$ Å ³	
Z	8	
Density (calculated)	1.851 Mg/m ³	
Absorption coefficient	5.583 mm ⁻¹	
F(000)	2768	
Crystal size	0.440 x 0.270 x 0.200 mm ³	
Theta range for data collection	3.386 to 31.155°.	
Index ranges	$-12 \leq h \leq 11$, $-31 \leq k \leq 29$, $-41 \leq l \leq 39$	
Reflections collected	56588	
Independent reflections	7788 [$R(\text{int}) = 0.0445$]	
Completeness to $\theta = 25.000^\circ$	99.8 %	

Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.41193
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	7788 / 0 / 344
Goodness-of-fit on F^2	1.040
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0287$, $wR2 = 0.0598$
R indices (all data)	$R1 = 0.0430$, $wR2 = 0.0648$
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	1.377 and -1.324 e. \AA^{-3}

A.2.26. Datos de cristal y refinamiento de la estructura [Pt(C₆H₄-CON-CH-C₆H₄-PPh₂)(*p*-NH₂-C₆H₄Me)](ClO₄)

Identification code	amt1129
Empirical formula	C ₃₃ H ₂₈ Cl N ₂ O ₅ P Pt
Formula weight	794.08
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 \AA
Crystal system	Triclinic
Space group	P -1
Unit cell dimensions	$a = 10.3821(3) \text{ \AA}$ $\alpha = 88.3634(18)^\circ$. $b = 10.8892(3) \text{ \AA}$ $\beta = 71.413(2)^\circ$. $c = 15.3780(3) \text{ \AA}$ $\gamma = 65.030(3)^\circ$.
Volume	1482.42(7) \AA^3
Z	2
Density (calculated)	1.779 Mg/m ³
Absorption coefficient	4.923 mm ⁻¹
F(000)	780
Crystal size	0.310 x 0.240 x 0.170 mm ³
Theta range for data collection	2.816 to 30.683 $^\circ$.
Index ranges	-14 $\leq h \leq 14$, -15 $\leq k \leq 15$, -21 $\leq l \leq 21$
Reflections collected	30603
Independent reflections	8255 [$R(\text{int}) = 0.0401$]

Completeness to $\theta = 25.000^\circ$	99.8 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.62195
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	8255 / 0 / 397
Goodness-of-fit on F^2	1.036
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0264$, $wR2 = 0.0515$
R indices (all data)	$R1 = 0.0323$, $wR2 = 0.0539$
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	1.288 and -1.002 e. \AA^{-3}

A.2.27. Datos de cristal y refinamiento de la estructura [Pt(C₆H₄-CON-CH-C₆H₄-PPh₂)(NCPH)](ClO₄)

Identification code	amt1095
Empirical formula	C ₃₃ H ₂₄ Cl N ₂ O ₅ P Pt
Formula weight	790.05
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 \AA
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 2 ₁ /n
Unit cell dimensions	$a = 8.63400(13) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$. $b = 11.16076(17) \text{ \AA}$ $\beta = 96.4622(13)^\circ$. $c = 29.5043(5) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$.
Volume	2825.03(7) \AA^3
Z	4
Density (calculated)	1.858 Mg/m ³
Absorption coefficient	5.166 mm ⁻¹
F(000)	1544
Crystal size	0.3600 x 0.1800 x 0.0900 mm ³
Theta range for data collection	2.770 to 29.387°.
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -14 ≤ k ≤ 14, -40 ≤ l ≤ 39

Reflections collected	32341
Independent reflections	6958 [R(int) = 0.0414]
Completeness to theta = 25.000°	99.9 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.69091
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	6958 / 0 / 388
Goodness-of-fit on F ²	1.054
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0268, wR2 = 0.0622
R indices (all data)	R1 = 0.0306, wR2 = 0.0645
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	1.439 and -1.490 e.Å ⁻³

A.2.28. Datos de cristal y refinamiento de la estructura (NBu₄) [PtBr(C₆H₄-CON-C(OCH₃)H-C₆H₄-PPh₂)]

Identification code	amt1120.
Empirical formula	C ₄₃ H ₆₀ Br N ₂ O ₂ P Pt
Formula weight	942.90
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21/n
Unit cell dimensions	a = 10.8191(4) Å α = 90°. b = 24.5243(5) Å β = 109.138(4)°. c = 16.3247(5) Å γ = 90°.
Volume	4092.0(2) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.530 Mg/m ³
Absorption coefficient	4.481 mm ⁻¹
F(000)	1904
Crystal size	0.350 x 0.280 x 0.240 mm ³
Theta range for data collection	2.820 to 30.612°.
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 14, -30 ≤ k ≤ 35, -22 ≤ l ≤ 23
Reflections collected	21894

Independent reflections	9946 [R(int) = 0.0315]
Completeness to theta = 25.000°	92.4 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.44407
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	9946 / 1 / 460
Goodness-of-fit on F ²	1.042
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0336, wR2 = 0.0710
R indices (all data)	R1 = 0.0545, wR2 = 0.0784
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	1.219 and -0.908 e.Å ⁻³

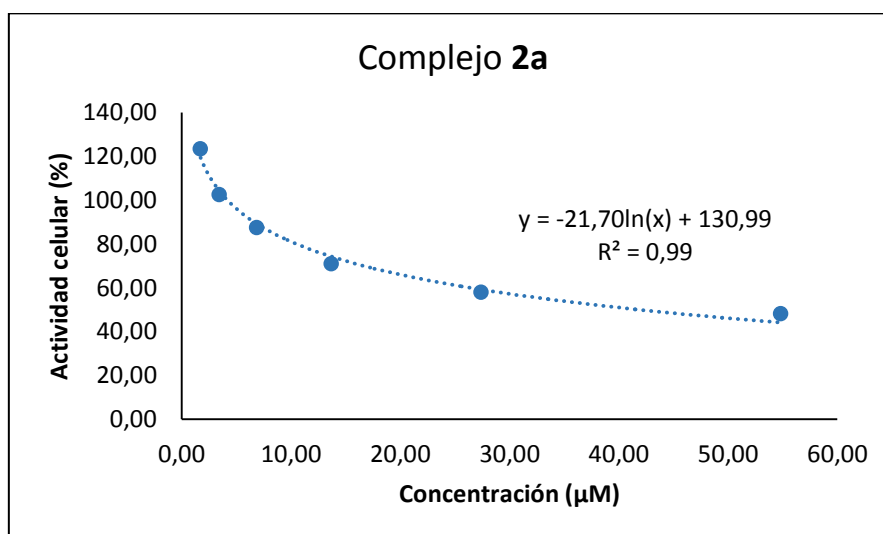
A.3. Tablas y gráficas de la absorbancia a 550 nm y 490 nm a diferentes concentraciones de complejo de platino en ensayos MTT.

En este apartado se recopilan las gráficas de absorbancia a 550 nm y 490 nm para las diferentes concentraciones de los complejos ensayados y la actividad celular que estos provocan (en porcentaje frente a la generada únicamente por el disolvente). Cada tabla lleva adjunta la gráfica correspondiente a la representación del porcentaje de actividad celular frente a la concentración de complejo estudiado en el medio celular. Los puntos de las gráficas se ajustan a una ecuación logarítmica o potencial que permite calcular el valor de IC₅₀ (concentración que provoca una actividad celular del 50%). Para las líneas celulares de HeLa y Jurkat hay tres experimentos (tres tablas y tres gráficas) por complejo, y para los linfocitos hay dos experimentos por complejo. Los valores de IC₅₀ de los diferentes experimentos de cada complejo se recopilan en una última tabla junto con su promedio y su desviación.

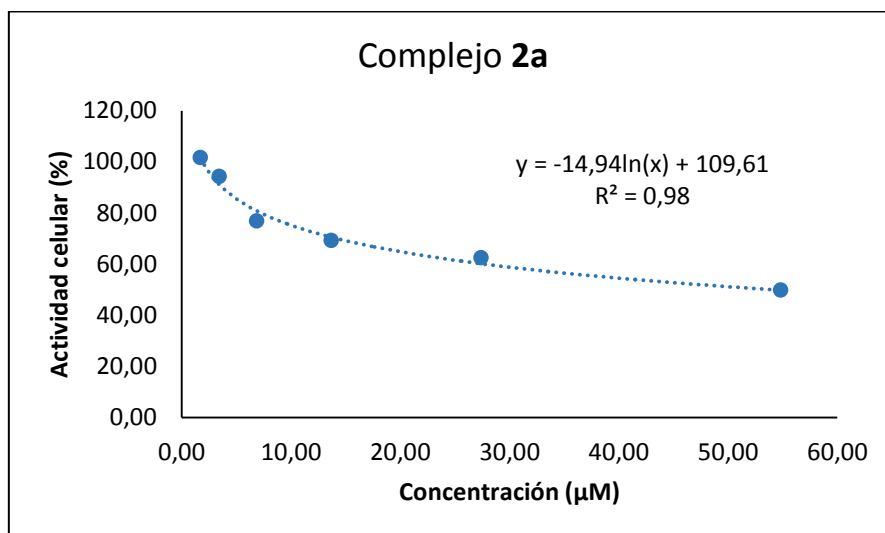
A.3.1. Células HeLa.

A.3.1.1. Complejo 2a

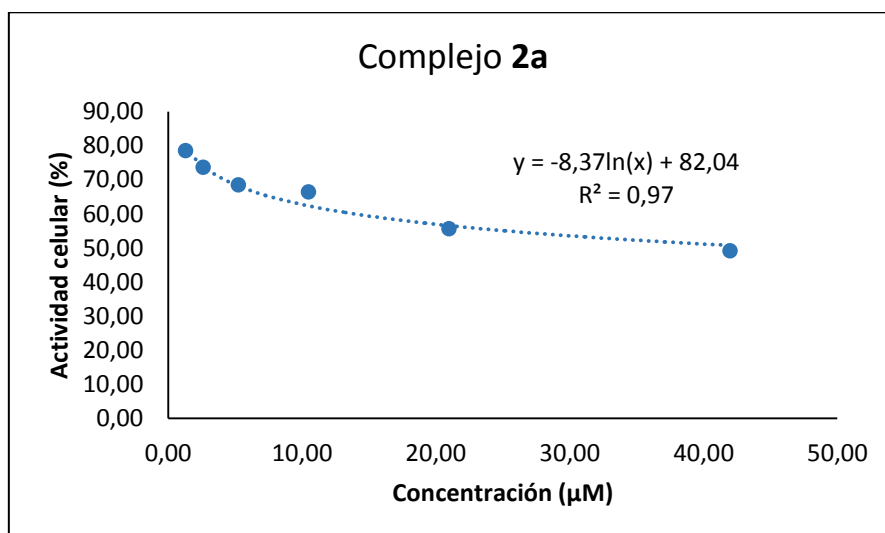
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
2a	0.1989	48.11	54.81
	0.2396	57.97	27.41
	0.2932	70.93	13.70
	0.3614	87.42	6.85
	0.4239	102.54	3.43
	0.5099	123.34	1.71
DMSO	0.4134		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
2a	0.1996	49.76	54.81
	0.2506	62.47	27.41
	0.2776	69.20	13.70
	0.3083	76.85	6.85
	0.3779	94.21	3.43
	0.4078	101.65	1.71
DMSO	0.4011		



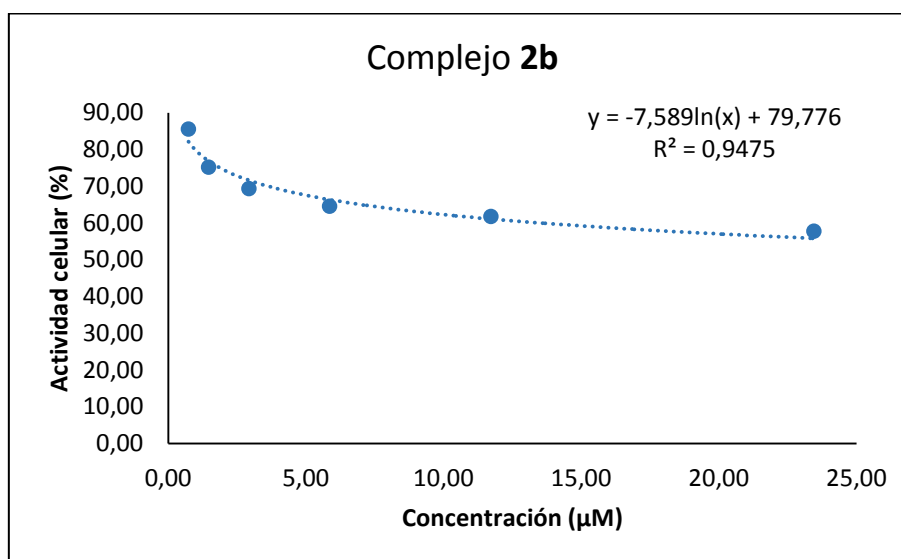
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
2a	0.3810	49.08	41.99
	0.4315	55.59	21.00
	0.5148	66.32	10.50
	0.5310	68.41	5.25
	0.5710	73.56	2.62
	0.6095	78.52	1.31
DMSO	0.7763		



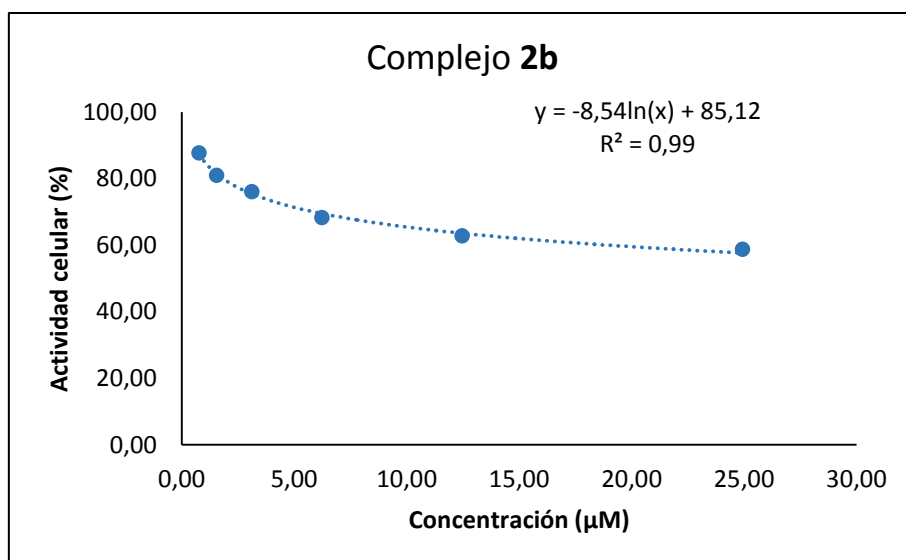
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
41.77	47.22	6.26	0.13
54.05			Porcentaje desviación relativa (%)
45.84			0.3

A.3.1.2. Complejo **2b**

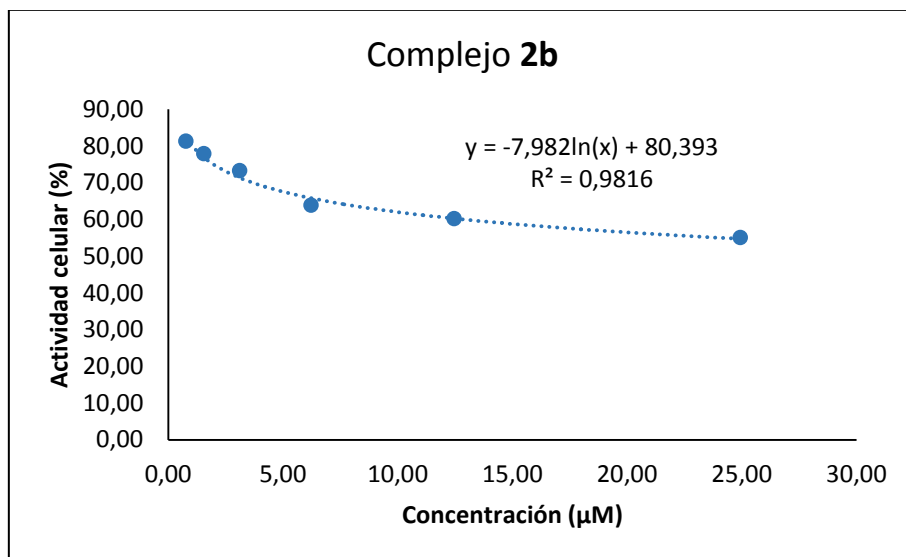
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
2b	0.4870	57.68	23.46
	0.5212	61.73	11.73
	0.5448	64.52	5.86
	0.5850	69.29	2.93
	0.6345	75.16	1.47
	0.7218	85.50	0.73
DMSO	0.8443		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
2b	0.3172	58.72	24.94
	0.3394	62.82	12.47
	0.3690	68.32	6.23
	0.4112	76.12	3.12
	0.4377	81.03	1.56
	0.4737	87.69	0.78
DMSO	0.5402		



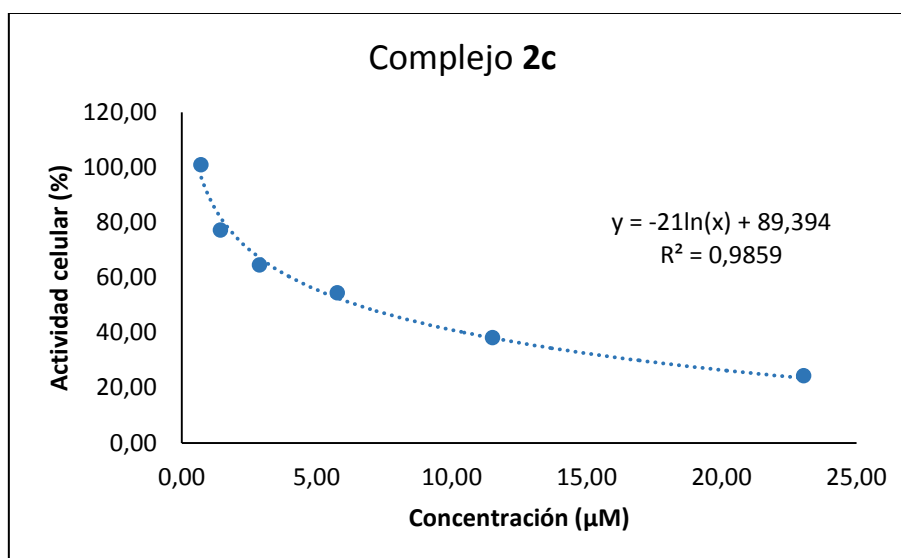
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
2b	0.3350	55.01	24.94
	0.3665	60.18	12.47
	0.3885	63.79	6.23
	0.4460	73.23	3.12
	0.4742	77.86	1.56
	0.4948	81.24	0.78
DMSO	0.6090		



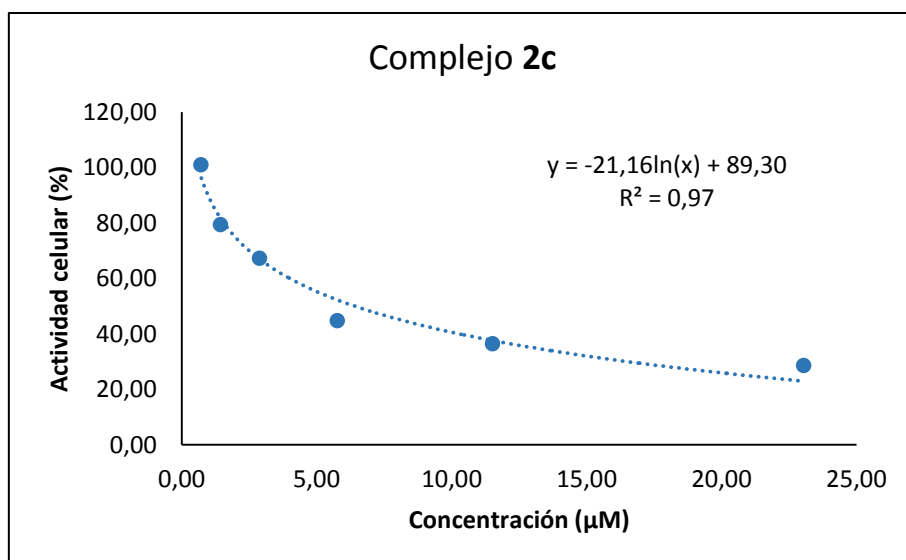
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
50.58	52.22	8.12	0.16
61.03			Porcentaje desviación relativa (%)
45.05			
			0.3

A.3.1.3. Complejo 2c

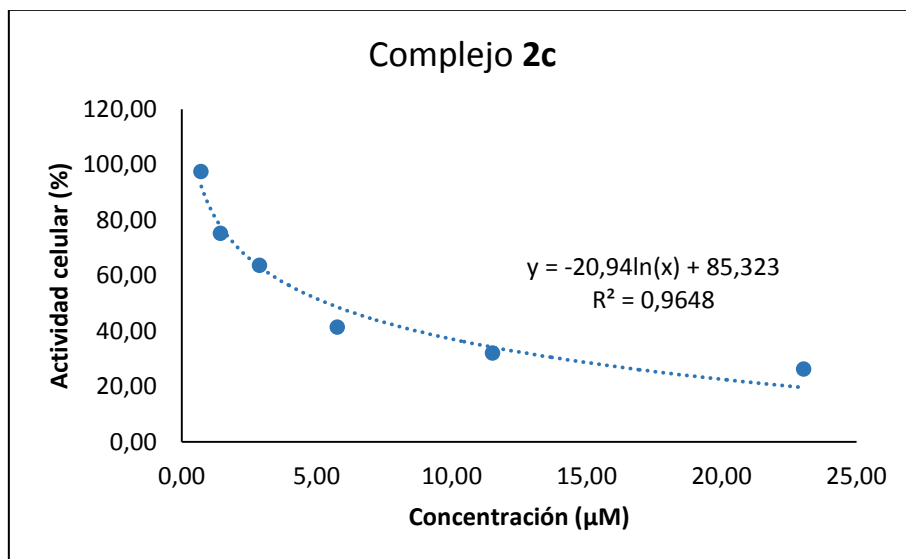
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
2c	0.1519	24.36	23.05
	0.2376	38.12	11.52
	0.3392	54.41	5.76
	0.4019	64.47	2.88
	0.4809	77.14	1.44
	0.6286	100.84	0.72
DMSO	0.6234		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
2c	0.1784	28.61	23.05
	0.2272	36.45	11.52
	0.2789	44.73	5.76
	0.4196	67.31	2.88
	0.4951	79.43	1.44
	0.6294	100.96	0.72
DMSO	0.6234		



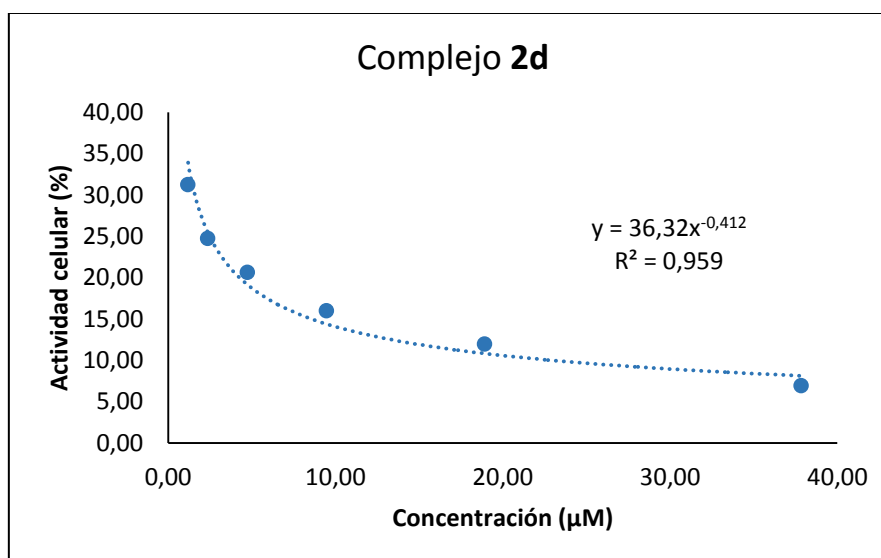
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
2c	0.1581	26.12	23.05
	0.1934	31.95	11.52
	0.2501	41.32	5.76
	0.3846	63.54	2.88
	0.4546	75.10	1.44
	0.5896	97.40	0.72
DMSO	0.6054		



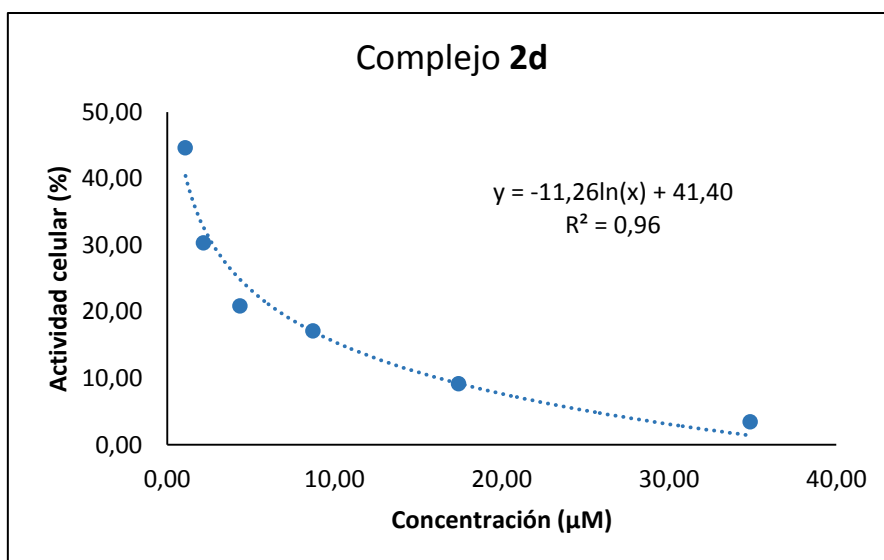
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
6.53	6.11	0.62	0.10
6.41			Porcentaje desviación relativa (%)
5.4			
			1.7

A.3.1.4. Complejo 2d

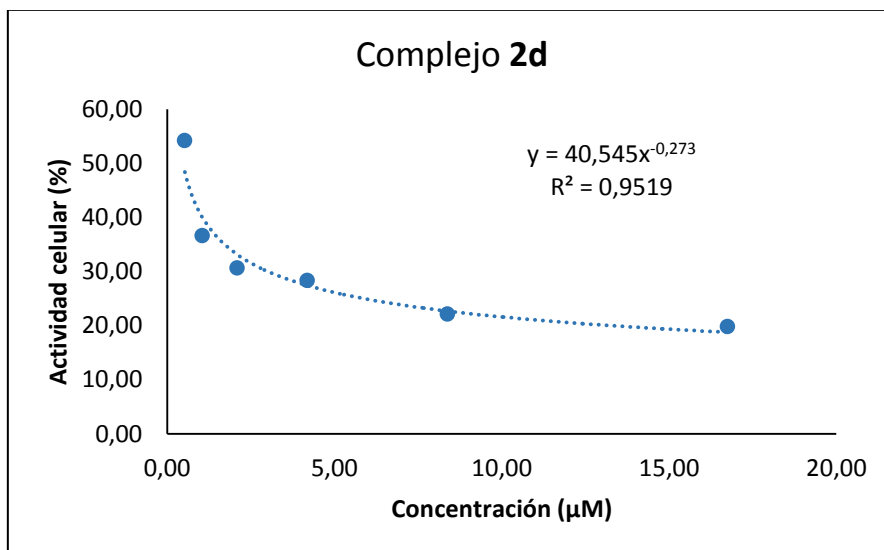
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
2d	0.0566	6.89	37.83
	0.0981	11.95	18.92
	0.1311	15.97	9.46
	0.1695	20.63	4.73
	0.2031	24.73	2.36
	0.2565	31.23	1.18
DMSO	0.8213		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
2d	0.0141	3.42	34.85
	0.0378	9.17	17.43
	0.0705	17.12	8.71
	0.0860	20.88	4.36
	0.1250	30.35	2.18
	0.1838	44.61	1.09
DMSO	0.4119		



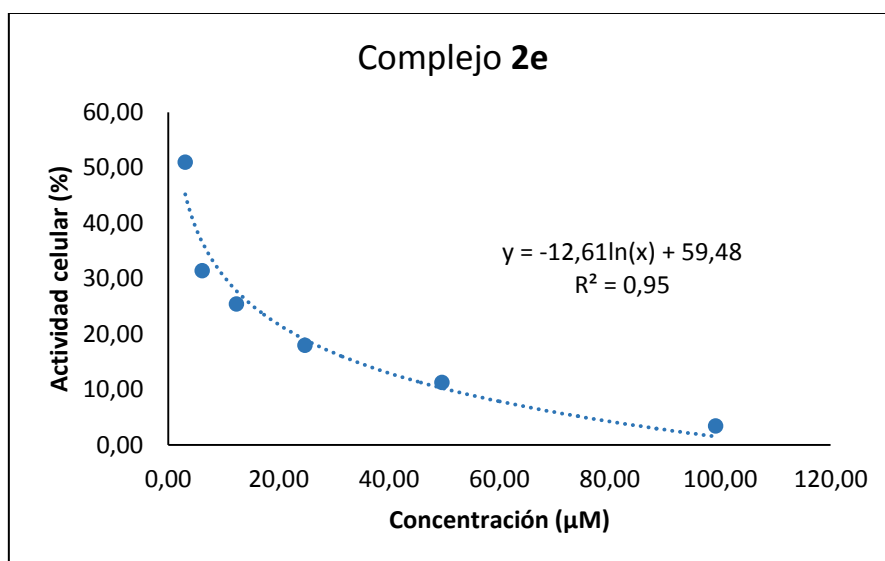
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
2d	0.1373	19.79	16.74
	0.1533	22.10	8.37
	0.1963	28.30	4.19
	0.2123	30.60	2.09
	0.2538	36.59	1.05
	0.3758	54.17	0.52
DMSO	0.6937		



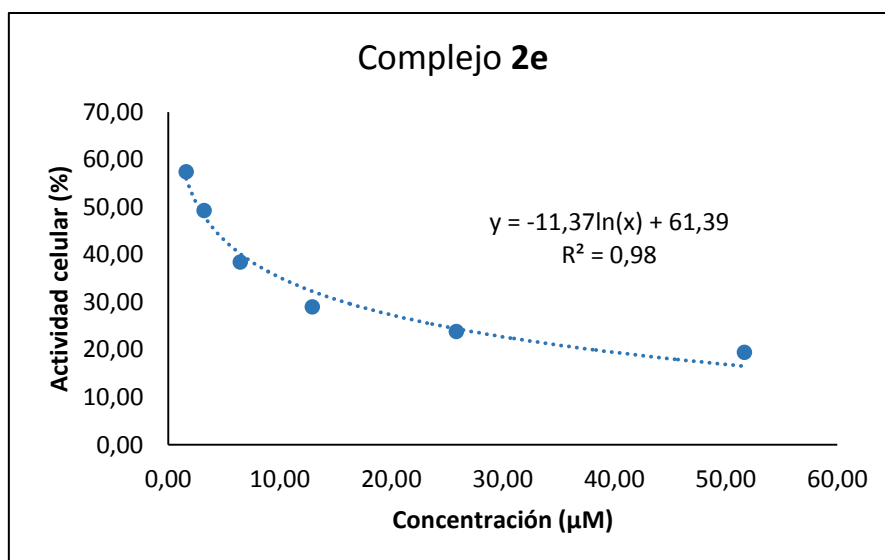
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
0.46	0.46	0.00294	0.0063
0.47			Porcentaje desviación relativa (%)
0.46			
			1.4

A.3.1.5. Complejo **2e**

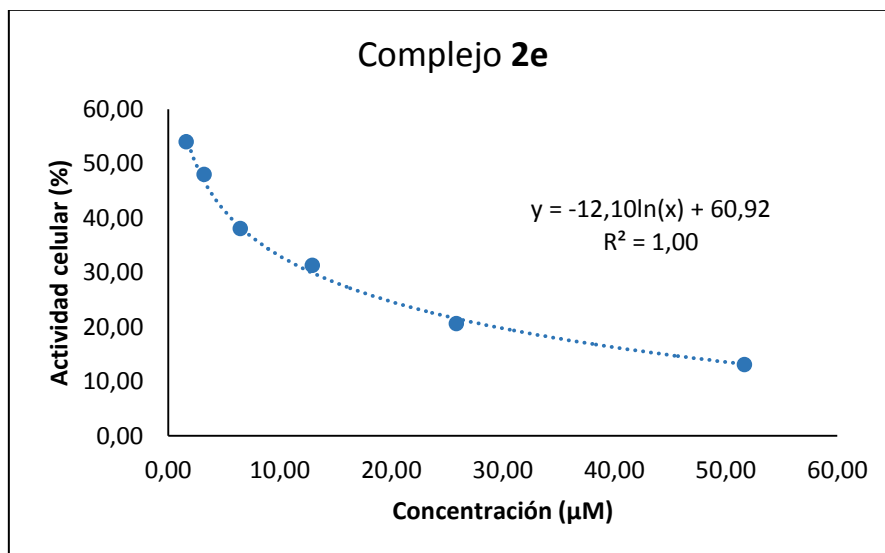
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
2e	0.0156	3.36	99.20
	0.0521	11.23	49.60
	0.0831	17.92	24.80
	0.1176	25.37	12.40
	0.1456	31.41	6.20
	0.2361	50.94	3.10
DMSO	0.4634		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
2e	0.0993	19.42	51.68
	0.1218	23.83	25.84
	0.1483	29.01	12.92
	0.1963	38.41	6.46
	0.2520	49.32	3.23
	0.2936	57.45	1.61
DMSO	0.5110		



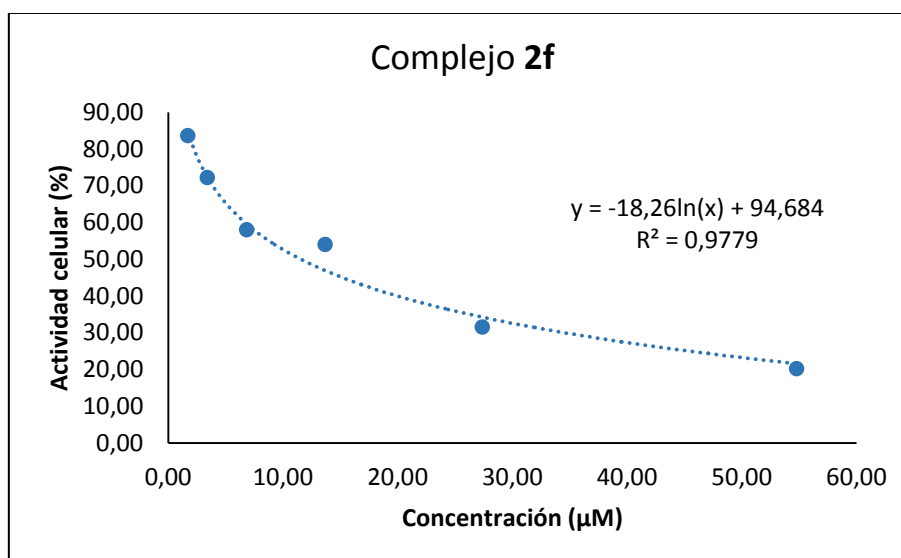
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
2e	0.0843	13.04	51.68
	0.1330	20.57	25.84
	0.2020	31.25	12.92
	0.2460	38.05	6.46
	0.3100	47.95	3.23
	0.3490	53.98	1.61
DMSO	0.6465		



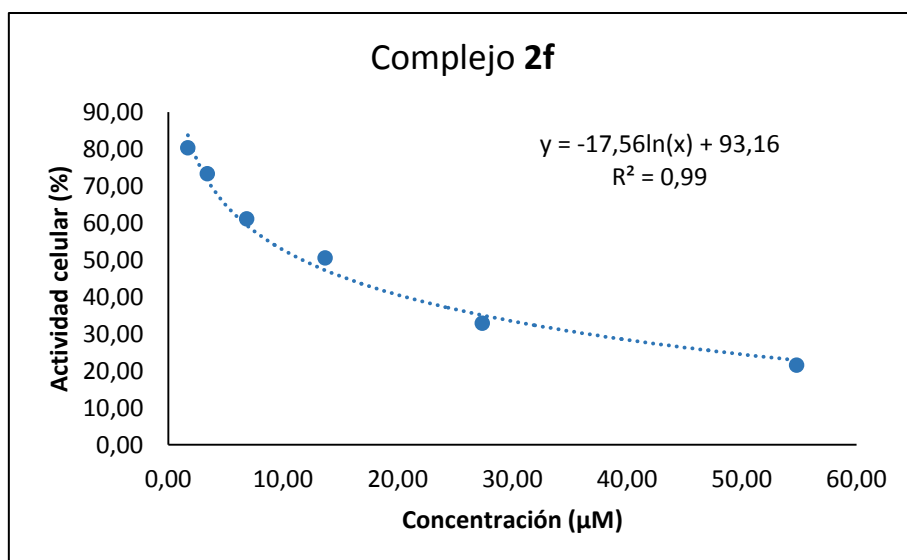
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
2.12	2.44	0.30	0.12
2.72			Porcentaje desviación relativa (%)
2.46			5.1

A.3.1.6. Complejo 2f

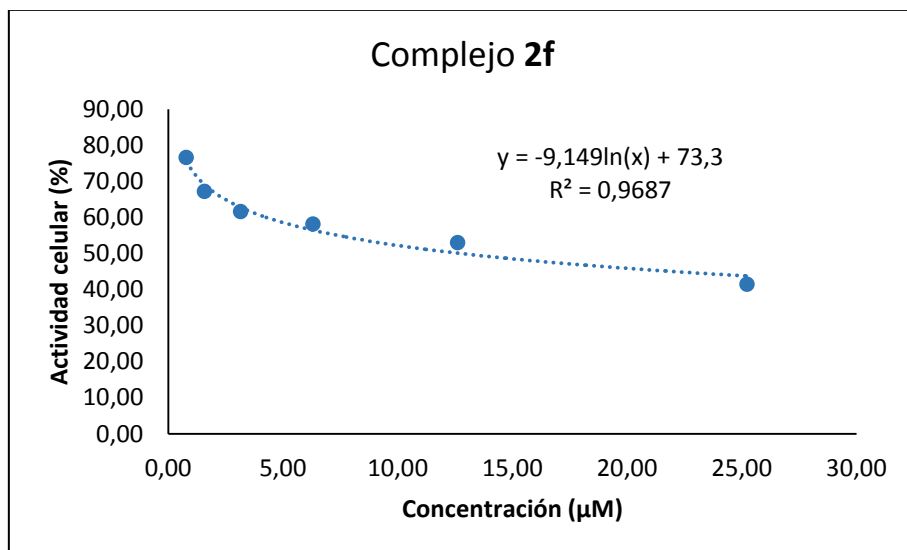
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
2f	0.1219	20.13	54.79
	0.1908	31.52	27.39
	0.3266	53.96	13.70
	0.3511	58.00	6.85
	0.4368	72.15	3.42
	0.5058	83.55	1.71
DMSO	0.6054		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
2f	0.1306	21.57	54.79
	0.1989	32.85	27.39
	0.3059	50.52	13.70
	0.3699	61.09	6.85
	0.4439	73.32	3.42
	0.4866	80.38	1.71
DMSO	0.6234		



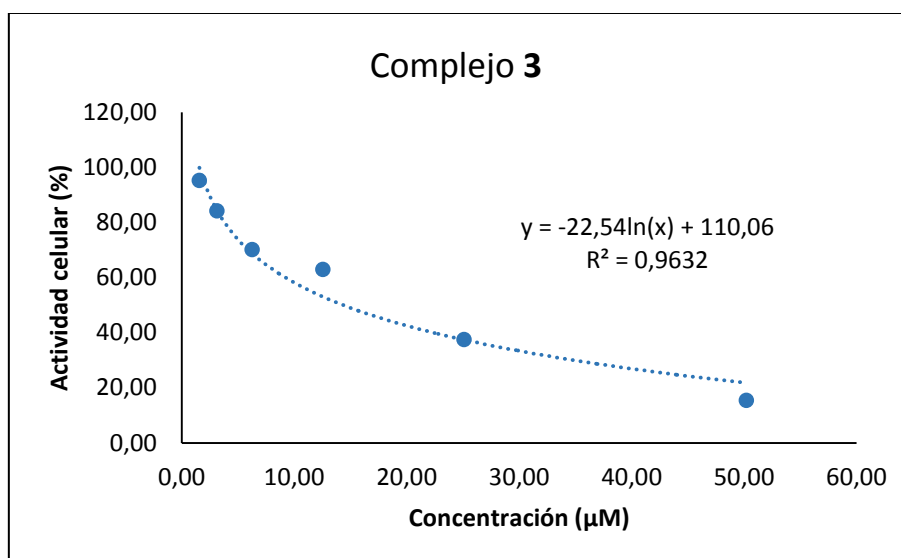
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
2f	0.3295	41.42	25.24
	0.4210	52.92	12.62
	0.4620	58.08	6.31
	0.4898	61.57	3.15
	0.5342	67.15	1.58
	0.6092	76.58	0.79
DMSO	0.7955		



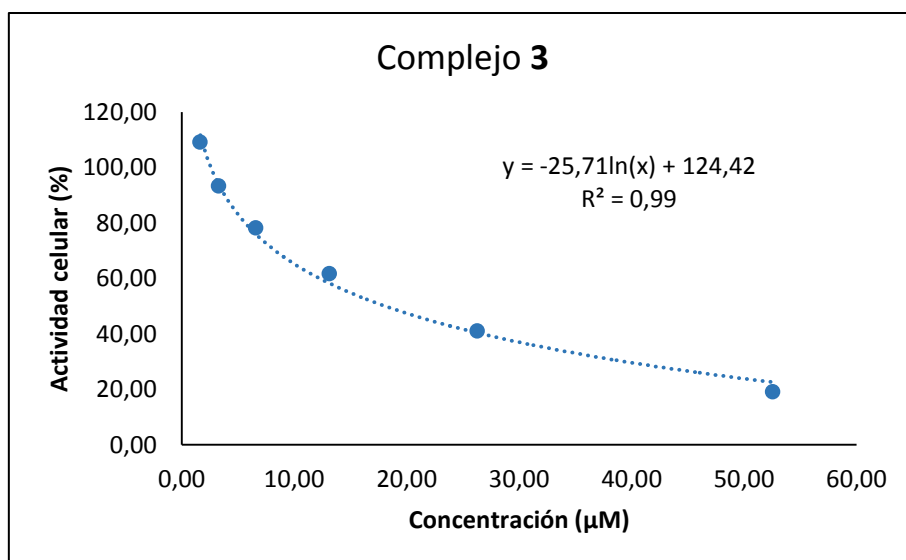
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
11.55	12.00	0.67	0.06
11.68			Porcentaje desviación relativa (%)
12.77			0.5

A.3.1.7. Complejo 3

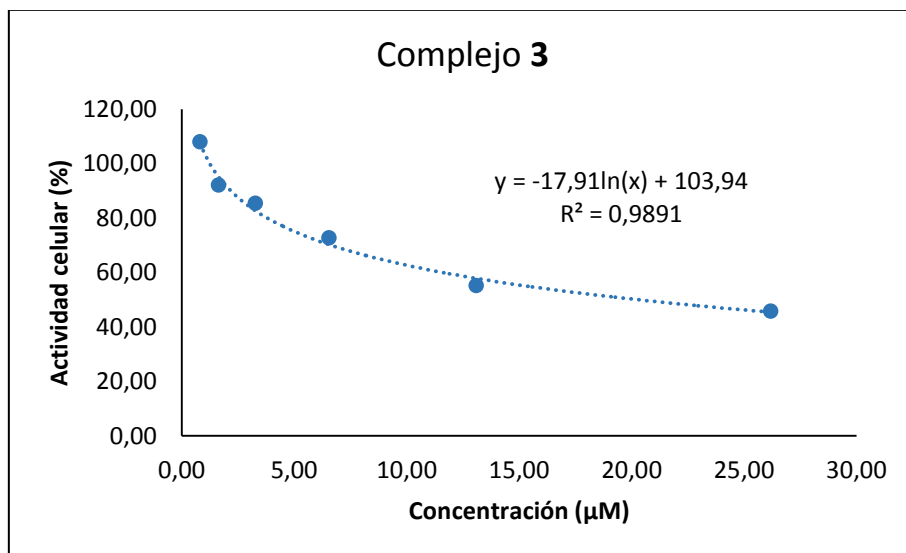
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
3	0.0926	15.34	50.23
	0.2259	37.41	25.12
	0.3799	62.92	12.56
	0.4229	70.04	6.28
	0.5081	84.16	3.14
	0.5749	95.22	1.57
DMSO	0.6038		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
3	0.1209	19.10	52.56
	0.2599	41.07	26.28
	0.3909	61.77	13.14
	0.4949	78.20	6.57
	0.5909	93.37	3.29
	0.6909	109.17	1.64
DMSO	0.6328		



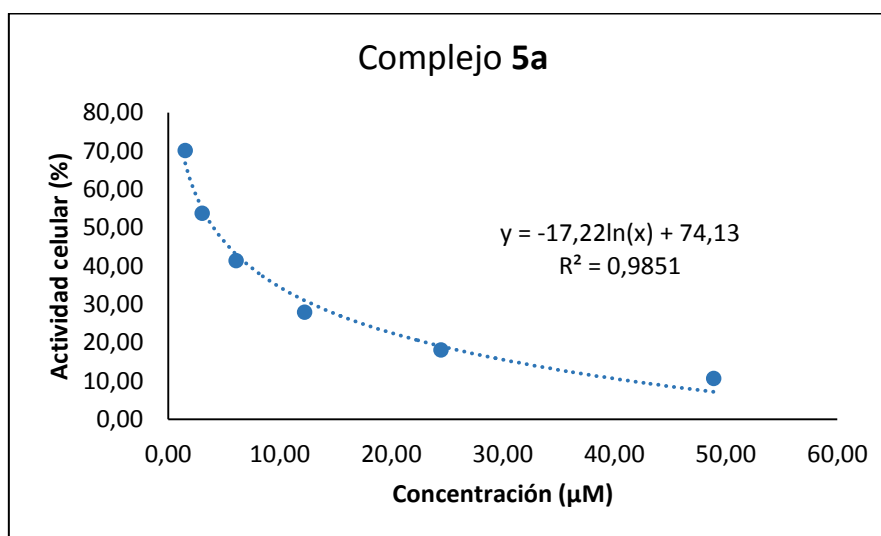
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
3	0.2166	45.79	26.20
	0.2606	55.09	13.10
	0.3436	72.63	6.55
	0.4036	85.31	3.27
	0.4356	92.07	1.64
	0.5109	107.98	0.82
DMSO	0.4731		



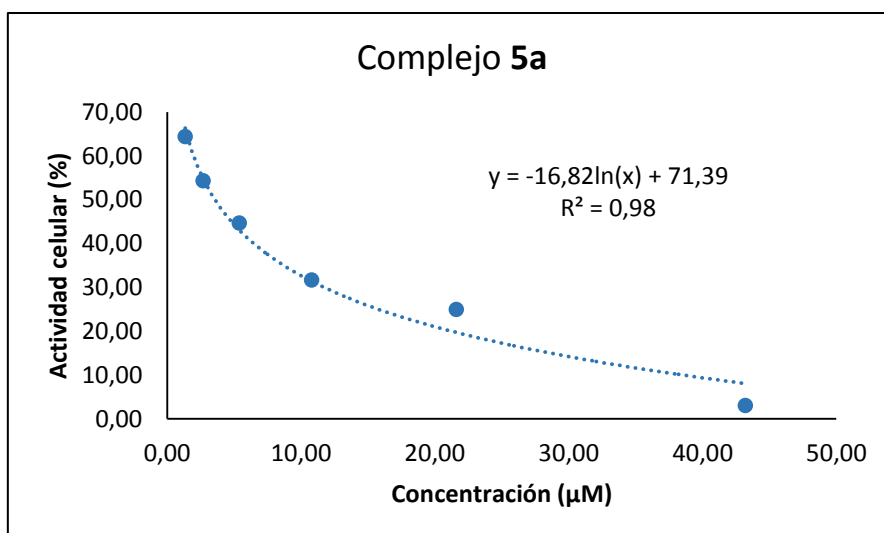
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
14.36	17.59	3.01	0.17
18.08			Porcentaje desviación relativa (%)
20.32			1.0

Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
5a	0.0910	10.65	48.91
	0.1544	18.07	24.46
	0.2388	27.93	12.23
	0.3535	41.36	6.11
	0.4590	53.70	3.06
	0.5995	70.13	1.53
DMSO	0.8548		

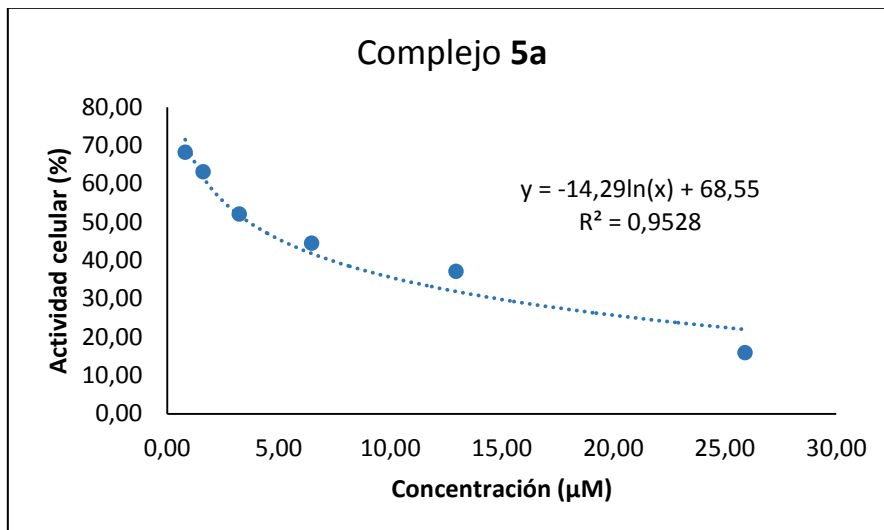
A.3.1.8. Complejo 5a



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
5a	0.0316	3.04	43.21
	0.2589	24.93	21.61
	0.3293	31.70	10.80
	0.4643	44.70	5.40
	0.5645	54.35	2.70
	0.6690	64.41	1.35
DMSO	1.0386		



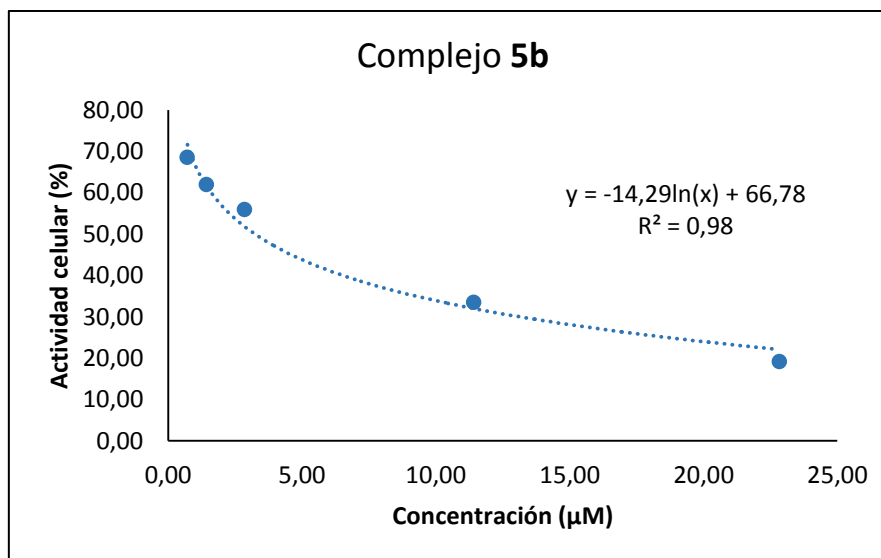
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
5a	0.1493	15.90	25.91
	0.3485	37.13	12.96
	0.4175	44.49	6.48
	0.4883	52.02	3.24
	0.5920	63.08	1.62
	0.6398	68.18	0.81
DMSO	0.9385		



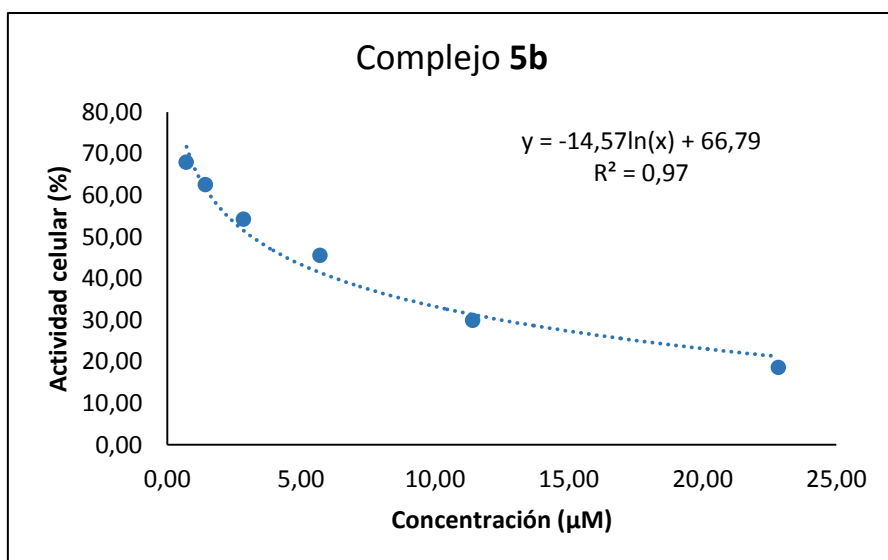
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración Promedio (μM)	Desviación Estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
4.06	3.76	0.26	0.07
3.57			Porcentaje desviación relativa (%)
3.66			
			1.8

A.3.1.9. Complejo **5b**

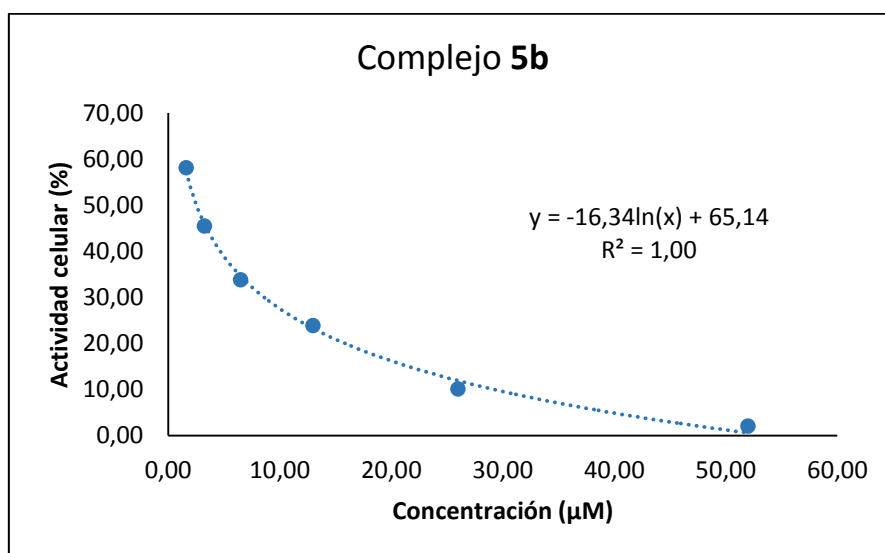
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
5b	0.1560	19.14	22.84
	0.2730	33.50	11.42
	0.4558	55.94	2.85
	0.5053	62.01	1.43
	0.5586	68.56	0.71
DMSO	0.8148		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
5b	0.1663	18.57	22.84
	0.2675	29.89	11.42
	0.4075	45.53	5.71
	0.4855	54.24	2.85
	0.5600	62.56	1.43
	0.6080	67.93	0.71
DMSO	0.8951		



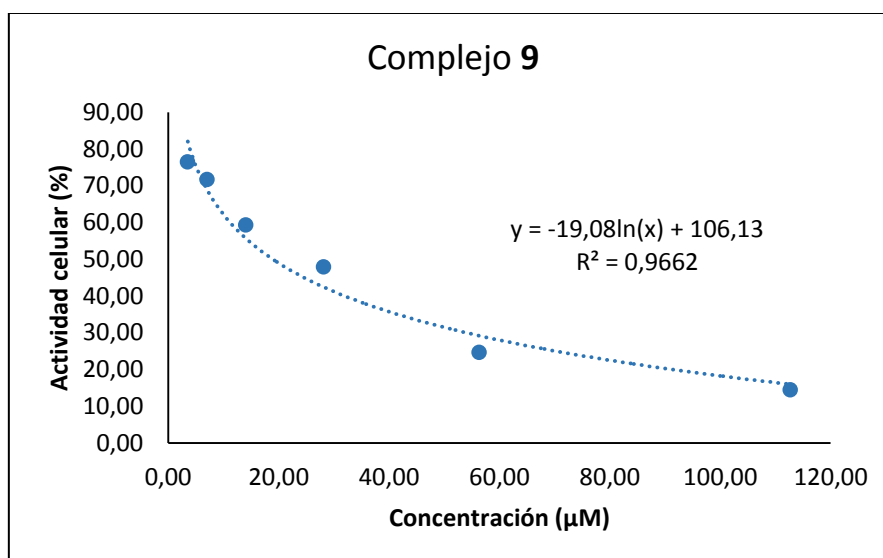
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
5b	0.0201	2.03	51.99
	0.1001	10.11	25.99
	0.2365	23.88	13.00
	0.3348	33.81	6.50
	0.4501	45.46	3.25
	0.5755	58.11	1.62
DMSO	0.9903		



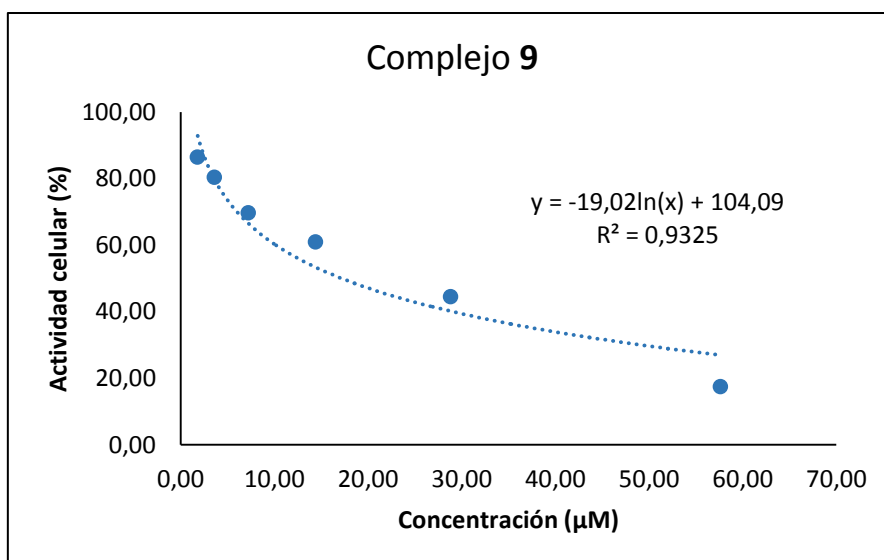
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
3.24	2.98	0.39	0.13
3.17			Porcentaje desviación relativa (%)
2.53			
			4.4

A.3.1.10. Complejo 9

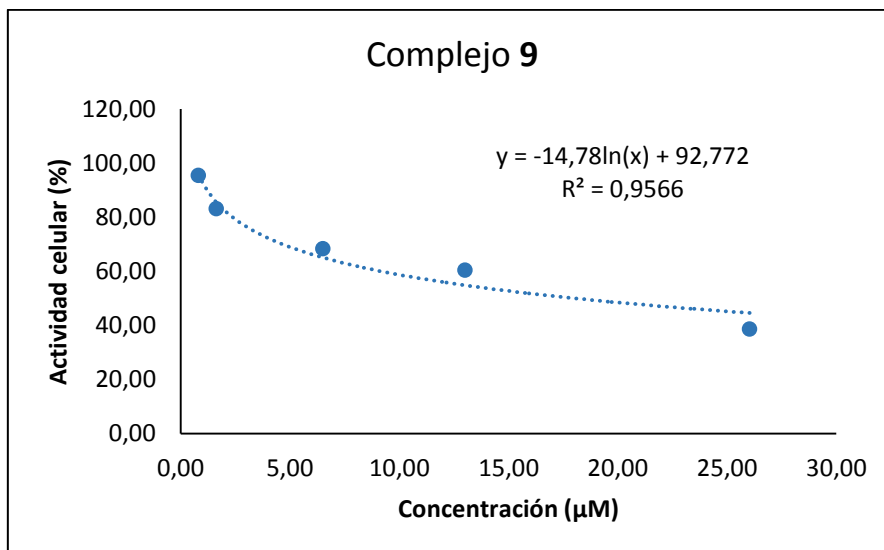
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
9	0.2040	14.37	112.68
	0.3490	24.58	56.34
	0.6800	47.89	28.17
	0.8417	59.28	14.09
	1.0180	71.70	7.04
	1.0850	76.42	3.52
DMSO	1.4199		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
9	0.0952	17.46	57.64
	0.2425	44.50	28.82
	0.3325	61.01	14.41
	0.3798	69.69	7.20
	0.4385	80.46	3.60
	0.4712	86.45	1.80
DMSO	0.5450		



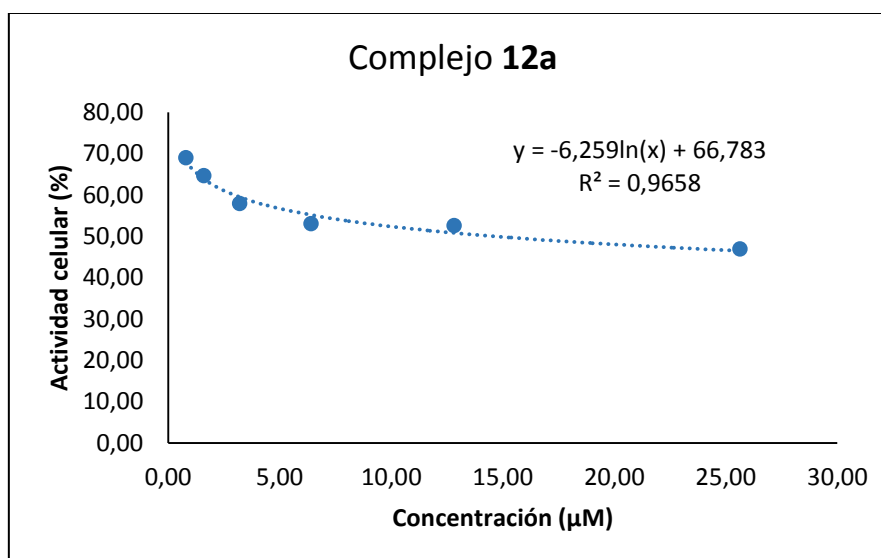
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
9	0.1625	38.70	26.03
	0.2535	60.38	13.02
	0.2868	68.31	6.51
	0.3490	83.12	1.63
	0.4005	95.39	0.81
DMSO	0.4199		



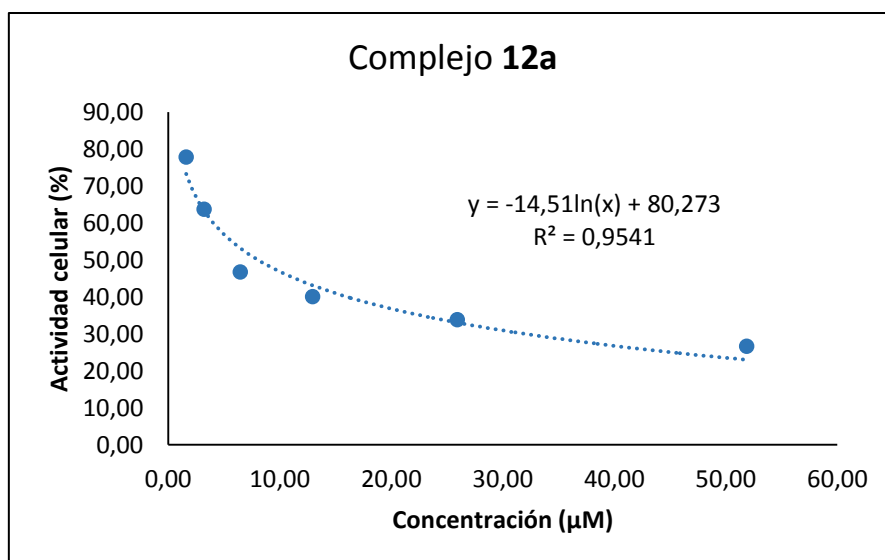
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
18.95	18.06	0.89	0.05
17.18			Porcentaje desviación relativa (%)
18.06			0.3

A.3.1.11. Complejo 12a

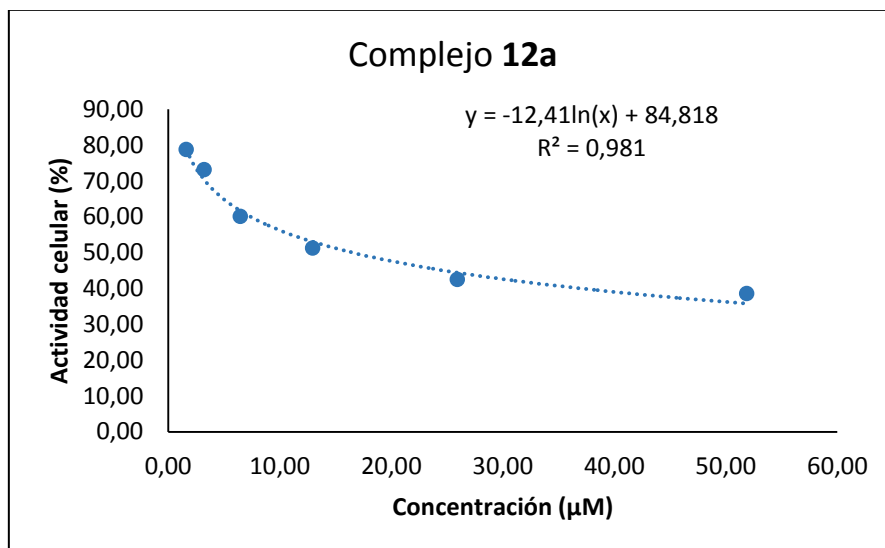
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
12a	0.4309	46.85	25.63
	0.4834	52.56	12.82
	0.4874	52.99	6.41
	0.5326	57.91	3.20
	0.5946	64.66	1.60
	0.6344	68.98	0.80
DMSO	0.9197		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
12a	0.1450	26.61	51.87
	0.1845	33.85	25.94
	0.2185	40.09	12.97
	0.2545	46.70	6.48
	0.3470	63.67	3.24
	0.4240	77.80	1.62
DMSO	0.5450		



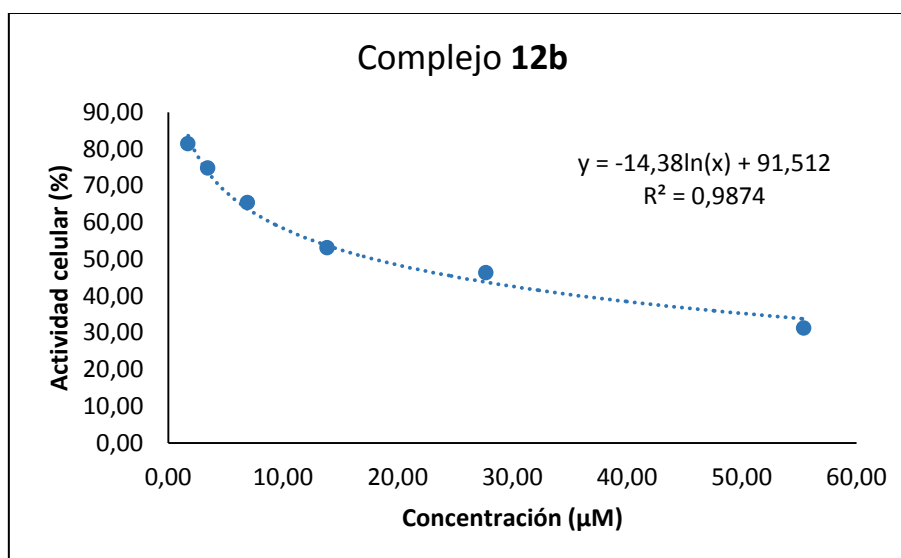
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
12a	0.1960	38.54	51.87
	0.2158	42.44	25.94
	0.2605	51.22	12.97
	0.3051	60.00	6.48
	0.3714	73.04	3.24
	0.4000	78.66	1.62
DMSO	0.5085		



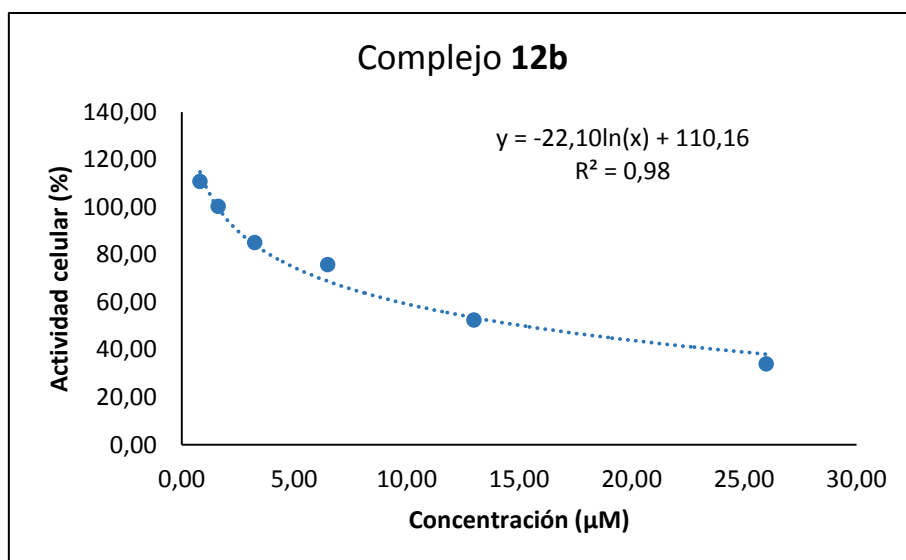
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
14.61	15.56	0.96	0.06
15.53			Porcentaje desviación relativa (%)
16.53			0.4

A.3.1.12. Complejo **12b**

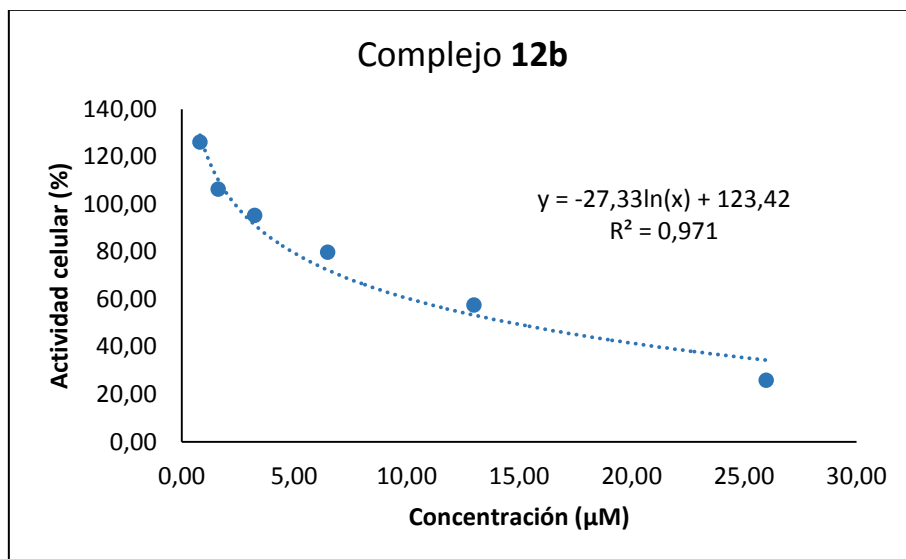
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
12b	0.2520	31.25	55.40
	0.3731	46.27	27.70
	0.4283	53.11	13.85
	0.5274	65.40	6.92
	0.6034	74.83	3.46
	0.6566	81.43	1.73
DMSO	0.8064		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
12b	0.1481	34.08	26.00
	0.2284	52.55	13.00
	0.3296	75.84	6.50
	0.3696	85.04	3.25
	0.4361	100.35	1.62
	0.4816	110.81	0.81
DMSO	0.4346		



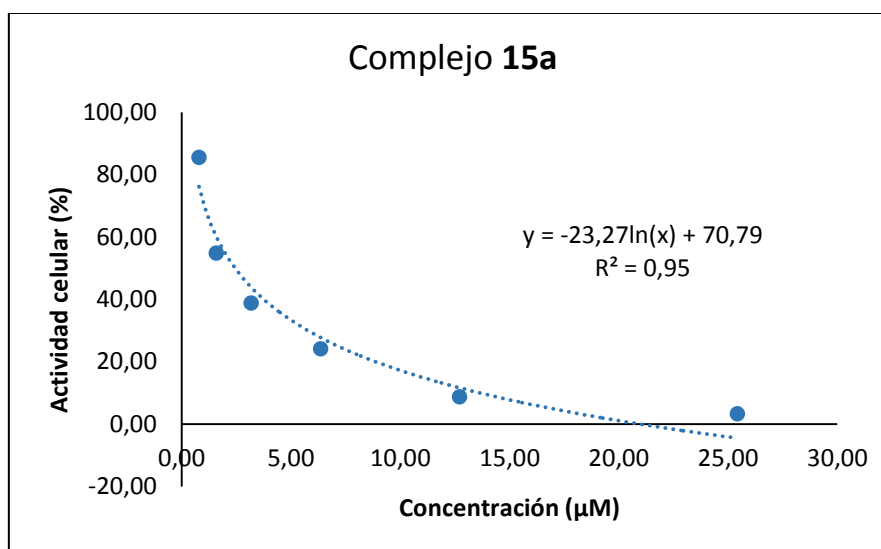
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (µM)
12b	0.1010	25.77	26.00
	0.2253	57.48	13.00
	0.3125	79.74	6.50
	0.3730	95.18	3.25
	0.4165	106.28	1.62
	0.4938	126.00	0.81
DMSO	0.3919		



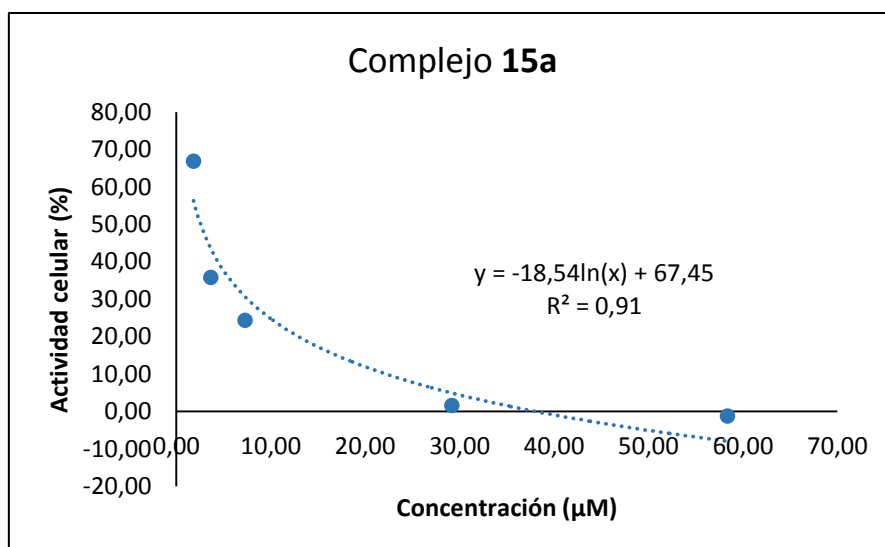
Concentración 50% actividad celular (µM)	Concentración promedio (µM)	Desviación estándar (µM)	Desviación estándar relativa (µM)
17.94	15.94	1.75	0.11
15.21			Porcentaje desviación relativa (%)
14.68			0.7

A.3.1.13. Complejo 15a

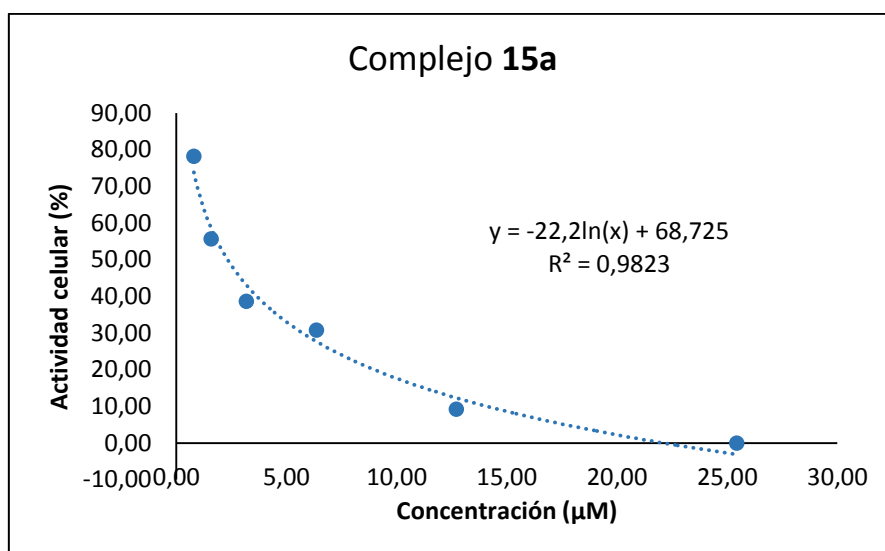
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
15a	0.0129	3.18	25.43
	0.0351	8.66	12.72
	0.0976	24.08	6.36
	0.1569	38.70	3.18
	0.2219	54.73	1.59
	0.3466	85.51	0.79
DMSO	0.4054		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
15a	-0.0044	-1.24	58.38
	0.0056	1.56	29.19
	0.0871	24.35	7.30
	0.1281	35.82	3.65
	0.2390	66.84	1.82
DMSO	0.3576		



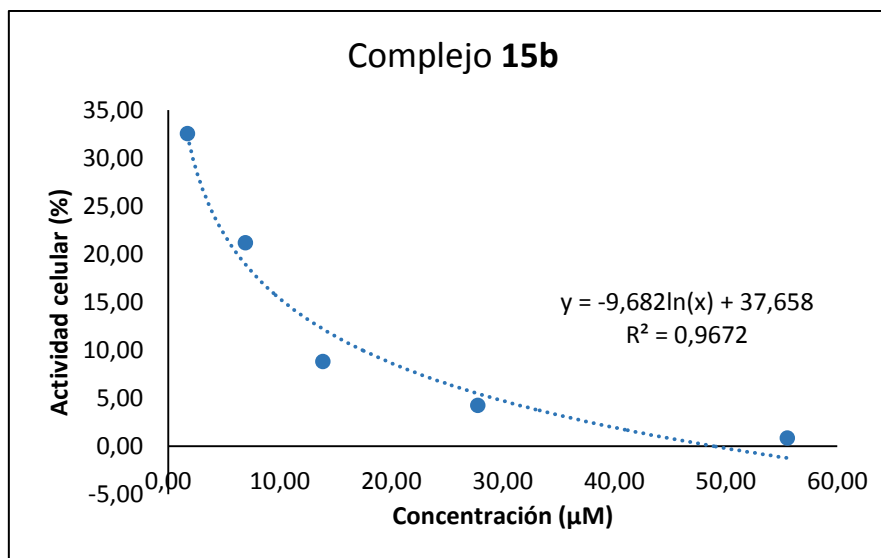
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
15a	-0.0005	-0.12	25.43
	0.0385	9.17	12.72
	0.1290	30.72	6.36
	0.1620	38.58	3.18
	0.2335	55.61	1.59
	0.3282	78.16	0.79
DMSO	0.4199		



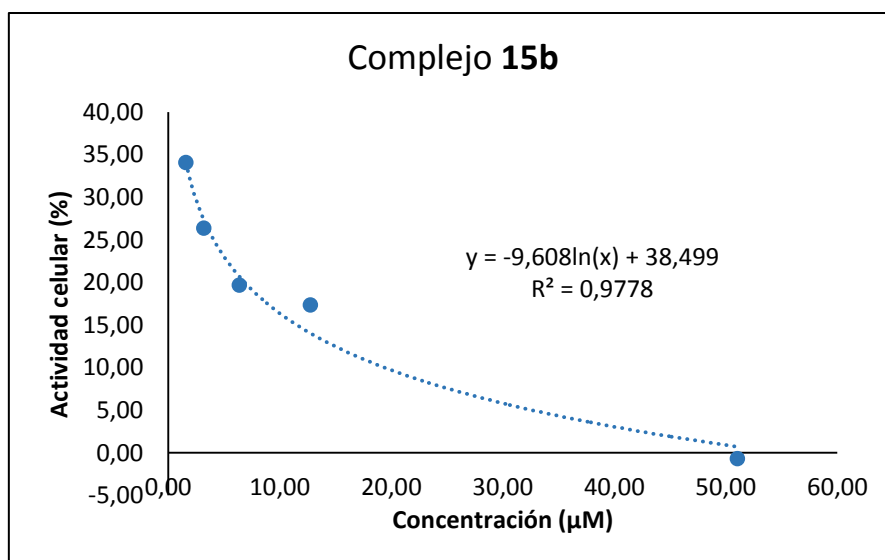
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
2.44	2.44	0.12	0.05
2.56			Porcentaje desviación relativa (%)
2.32			
			2.0

A.3.1.14. Complejo **15b**

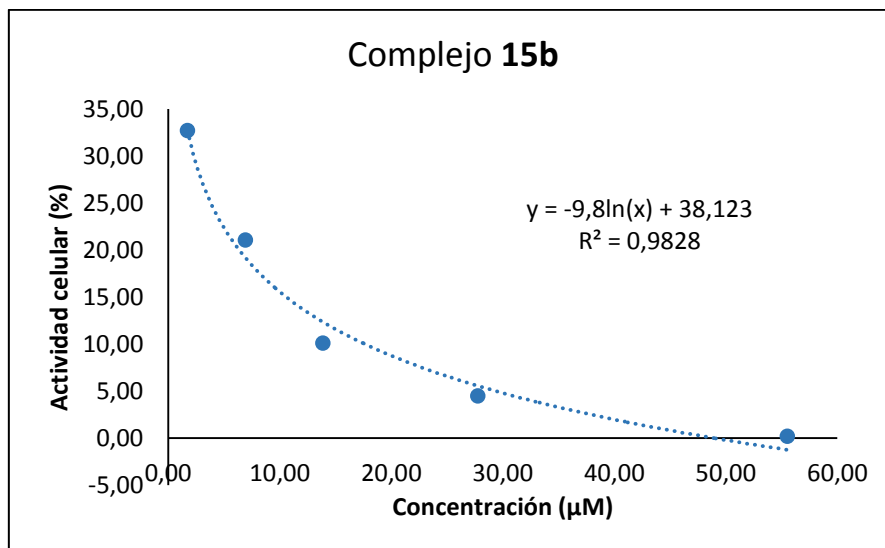
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
15b	0.0083	0.86	55.53
	0.0413	4.26	27.76
	0.0853	8.80	13.88
	0.2053	21.19	6.94
	0.3153	32.55	1.74
DMSO	0.9688		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
15b	-0.0033	-0.68	51.06
	0.0847	17.34	12.76
	0.0962	19.70	6.38
	0.1287	26.36	3.19
	0.1663	34.07	1.60
DMSO	0.4882		



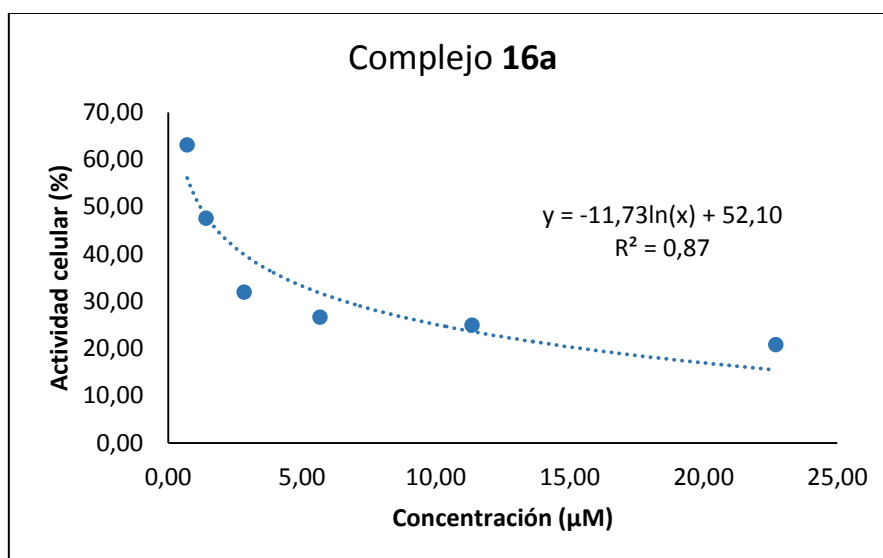
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
15b	0.0019	0.20	55.53
	0.0424	4.48	27.76
	0.0954	10.09	13.88
	0.1989	21.05	6.94
	0.3089	32.69	1.74
DMSO	0.9449		



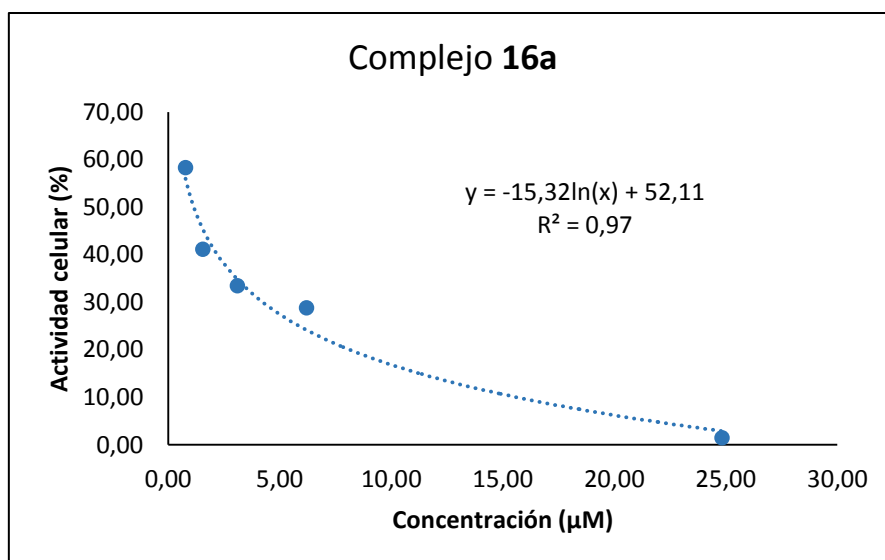
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
0.28	0.29	0.01	0.04
0.30			Porcentaje desviación relativa (%)
0.30			13.9

A.3.1.15. Complejo 16a

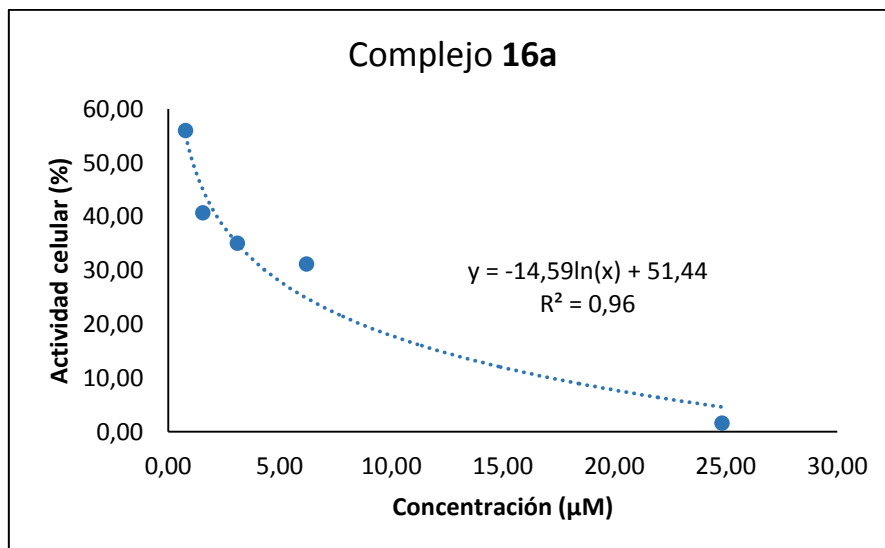
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
16a	0.1778	20.79	22.70
	0.2128	24.89	11.35
	0.2273	26.59	5.68
	0.2728	31.91	2.84
	0.4065	47.56	1.42
	0.5390	63.06	0.71
DMSO	0.8548		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
16a	0.0067	1.45	24.83
	0.1324	28.79	6.21
	0.1539	33.47	3.10
	0.1891	41.11	1.55
	0.2682	58.31	0.78
DMSO	0.4599		



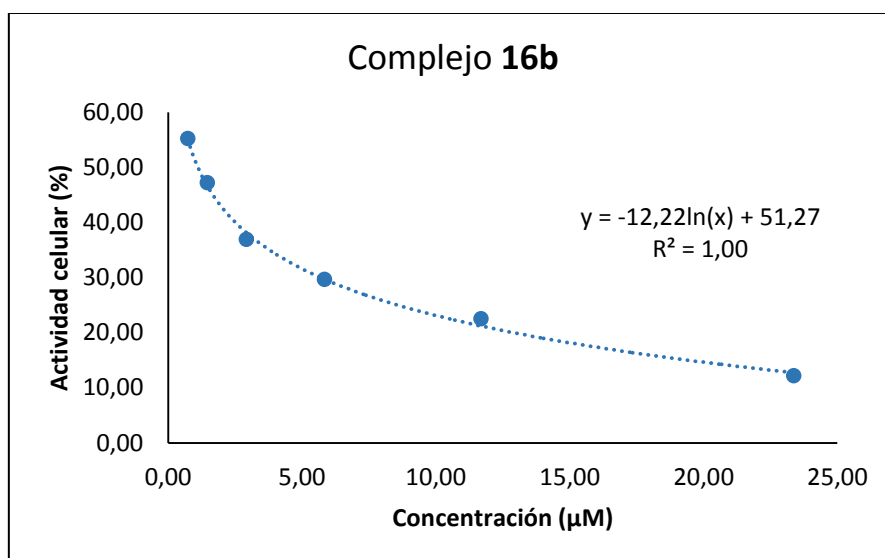
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
16a	0.0073	1.58	24.83
	0.1446	31.15	6.21
	0.1626	35.03	3.10
	0.1889	40.71	1.55
	0.2598	55.99	0.78
DMSO	0.4641		



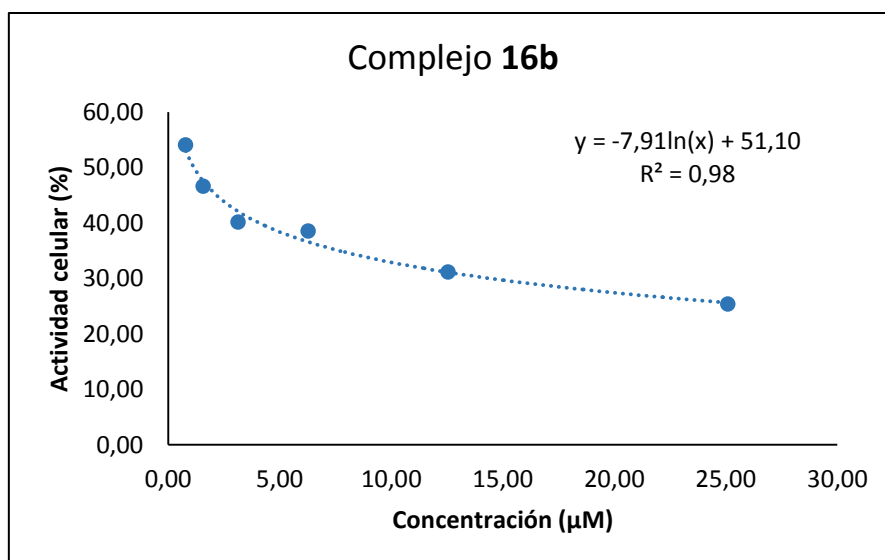
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
1.20	1.15	0.05	0.04
1.14			Porcentaje desviación relativa (%)
1.10			
			3.8

A.3.1.16. Complejo **16b**

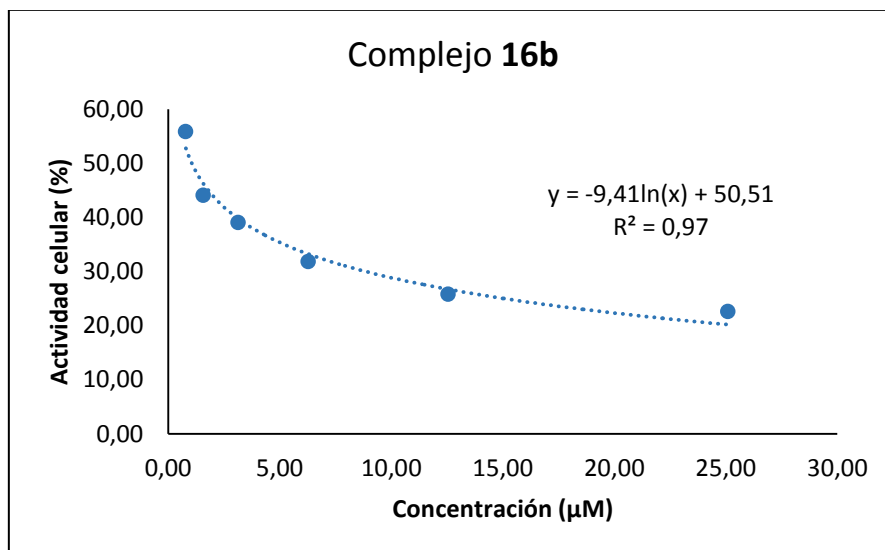
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
16b	0.0559	12.16	23.38
	0.1034	22.49	11.69
	0.1364	29.66	5.84
	0.1698	36.91	2.92
	0.2169	47.17	1.46
	0.2539	55.21	0.73
DMSO	0.4599		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
16b	0.1923	25.36	25.09
	0.2360	31.13	12.54
	0.2920	38.52	6.27
	0.3045	40.17	3.14
	0.3535	46.64	1.57
	0.4100	54.09	0.78
DMSO	0.7580		



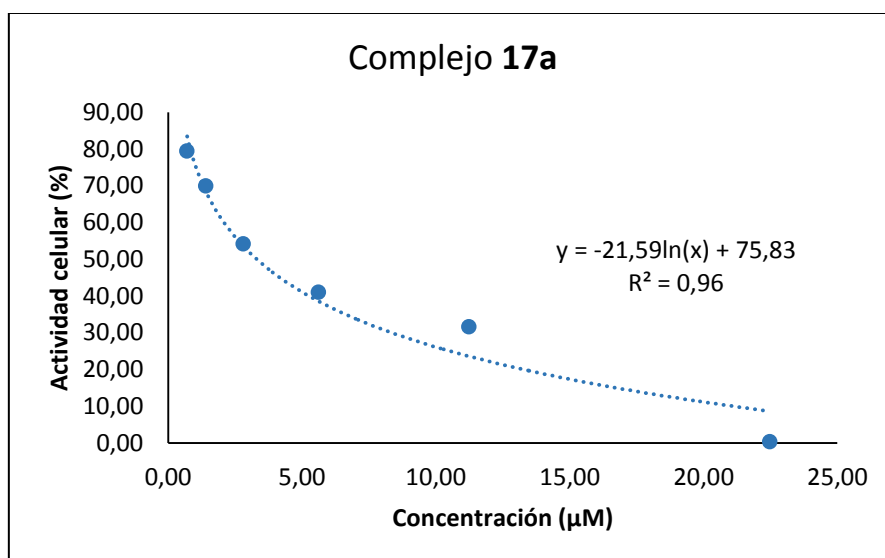
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (µM)
16b	0.1799	22.56	25.09
	0.2056	25.78	12.54
	0.2536	31.80	6.27
	0.3111	39.01	3.14
	0.3511	44.03	1.57
	0.4451	55.82	0.78
DMSO	0.7974		



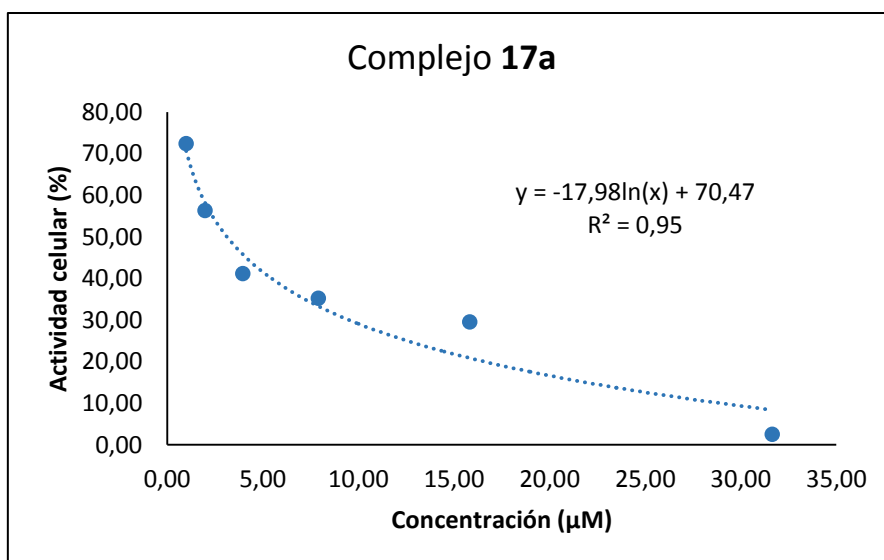
Concentración 50% actividad celular (µM)	Concentración promedio (µM)	Desviación estándar (µM)	Desviación estándar relativa (µM)
1.11	1.11	0.05	0.04
1.15			Porcentaje desviación relativa (%)
1.06			
			3.7

A.3.1.17. Complejo 17a

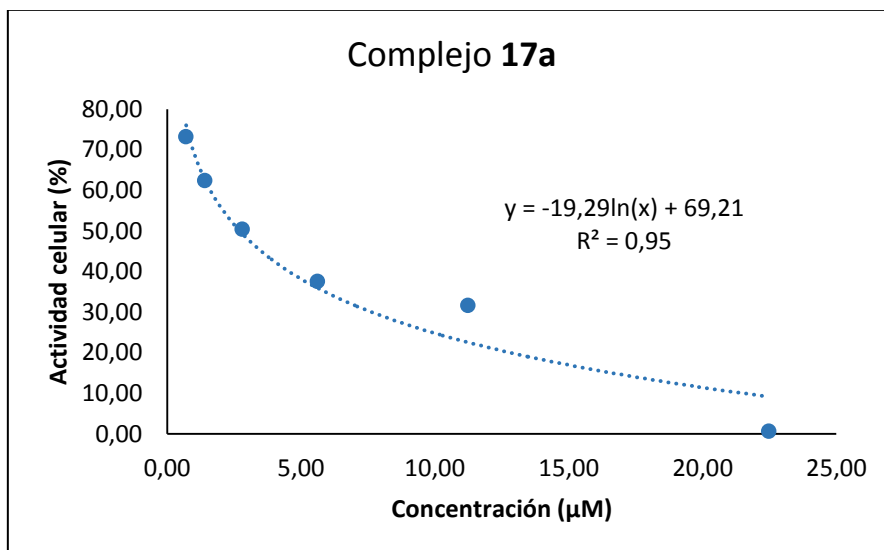
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
17a	0.0012	0.27	22.47
	0.1466	31.58	11.24
	0.1902	40.99	5.62
	0.2511	54.10	2.81
	0.3243	69.89	1.40
	0.3686	79.42	0.70
DMSO	0.4641		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
17a	0.0106	2.49	31.66
	0.1258	29.49	15.83
	0.1501	35.20	7.91
	0.1755	41.14	3.96
	0.2404	56.36	1.98
	0.3088	72.40	0.99
DMSO	0.4265		



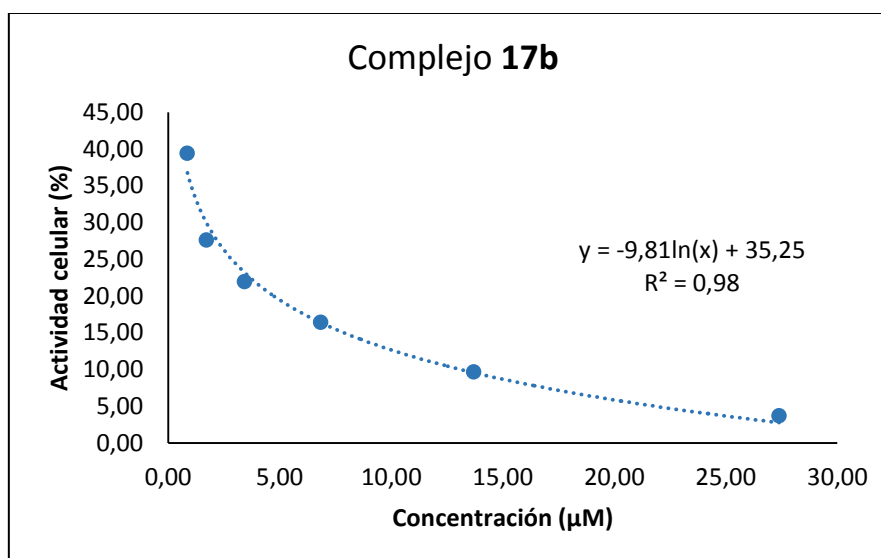
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
17a	0.0028	0.60	22.47
	0.1454	31.62	11.24
	0.1724	37.49	5.62
	0.2318	50.39	2.81
	0.2869	62.39	1.40
	0.3364	73.15	0.70
DMSO	0.4599		



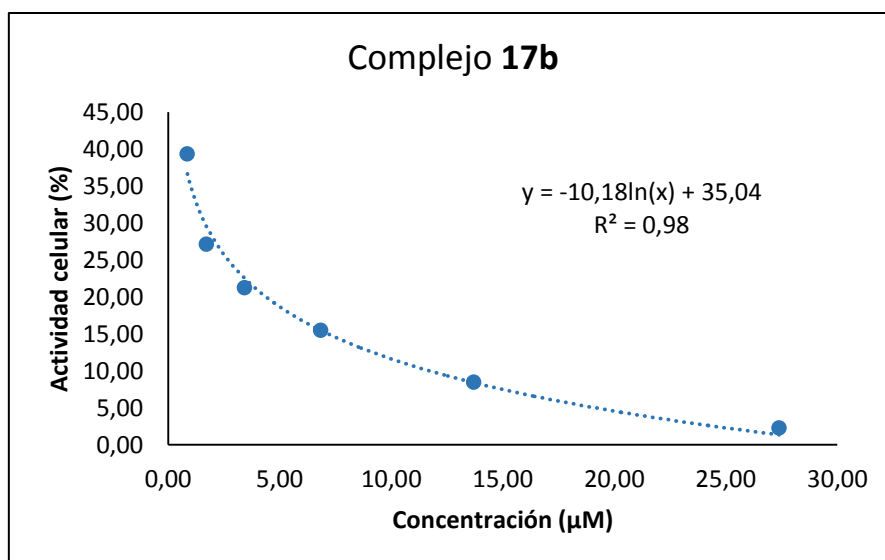
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
3.31	3.05	0.31	0.10
3.12			Porcentaje desviación relativa (%)
2.71			
			3.3

A.3.1.18. Complejo **17b**

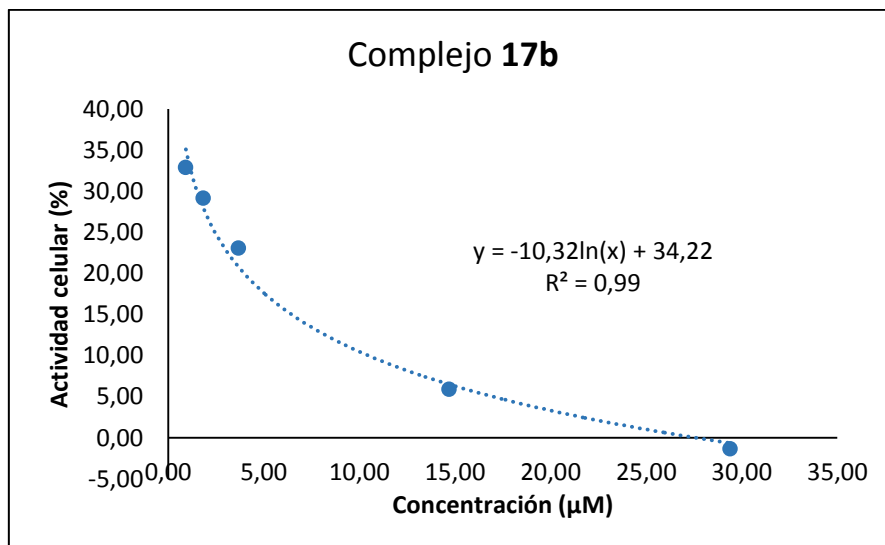
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
17b	0.0354	3.67	27.38
	0.0928	9.63	13.69
	0.1582	16.41	6.85
	0.2115	21.94	3.42
	0.2662	27.61	1.71
	0.3797	39.39	0.86
DMSO	0.9640		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
17b	0.0213	2.29	27.38
	0.0787	8.47	13.69
	0.1440	15.50	6.85
	0.1973	21.23	3.42
	0.2520	27.12	1.71
	0.3655	39.33	0.86
DMSO	0.9293		



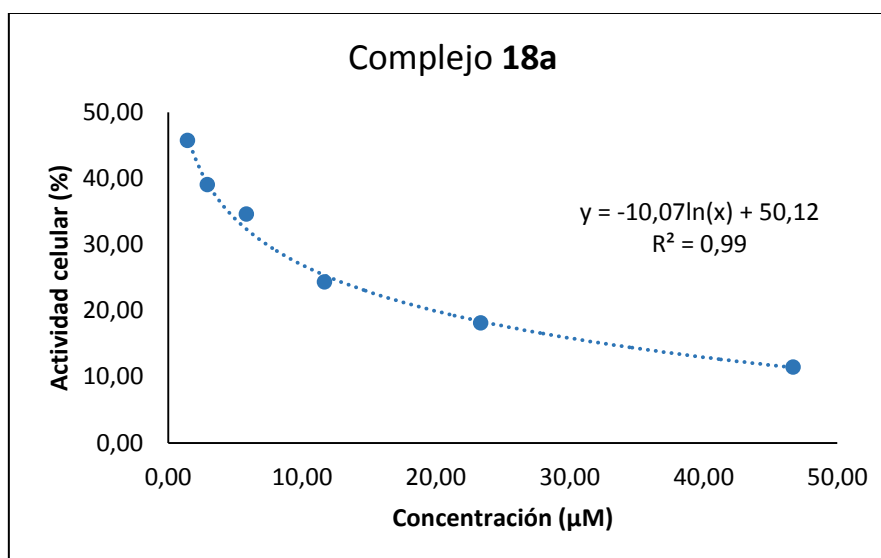
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
17b	-0.0108	-1.33	29.38
	0.0480	5.89	14.69
	0.1882	23.09	3.67
	0.2375	29.14	1.84
	0.2680	32.89	0.92
DMSO	0.8149		



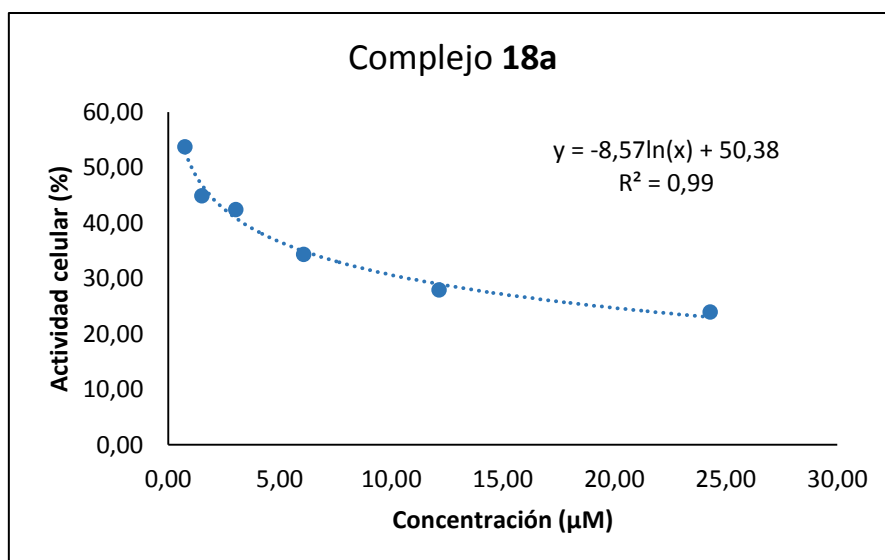
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
0.22	0.22	0.01	0.03
0.23			Porcentaje desviación relativa (%)
0.22			11.6

A.3.1.19. Complejo **18a**

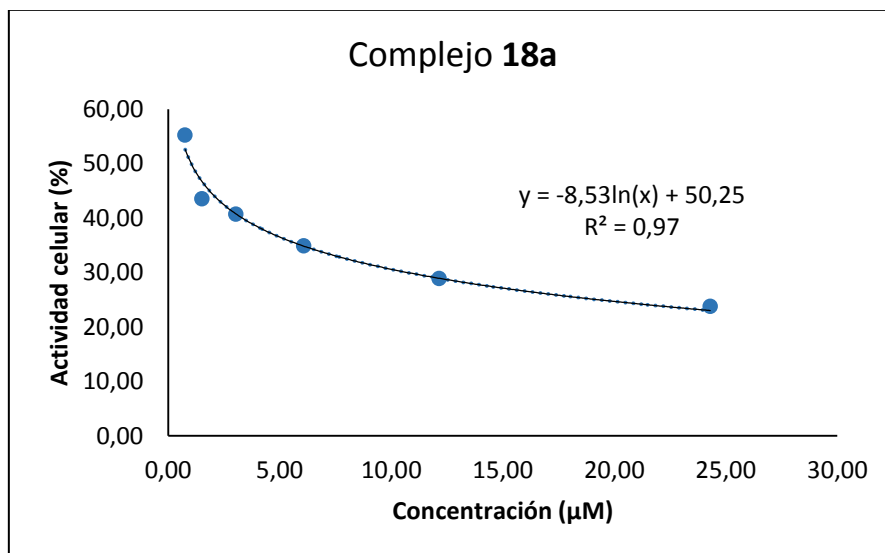
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
18a	0.0472	11.42	46.70
	0.0749	18.11	23.35
	0.1005	24.32	11.68
	0.1429	34.56	5.84
	0.1614	39.04	2.92
	0.1889	45.69	1.46
DMSO	0.4134		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
18a	0.1879	23.94	24.30
	0.2191	27.93	12.15
	0.2694	34.33	6.07
	0.3327	42.40	3.04
	0.3524	44.91	1.52
	0.4217	53.75	0.76
DMSO	0.7846		



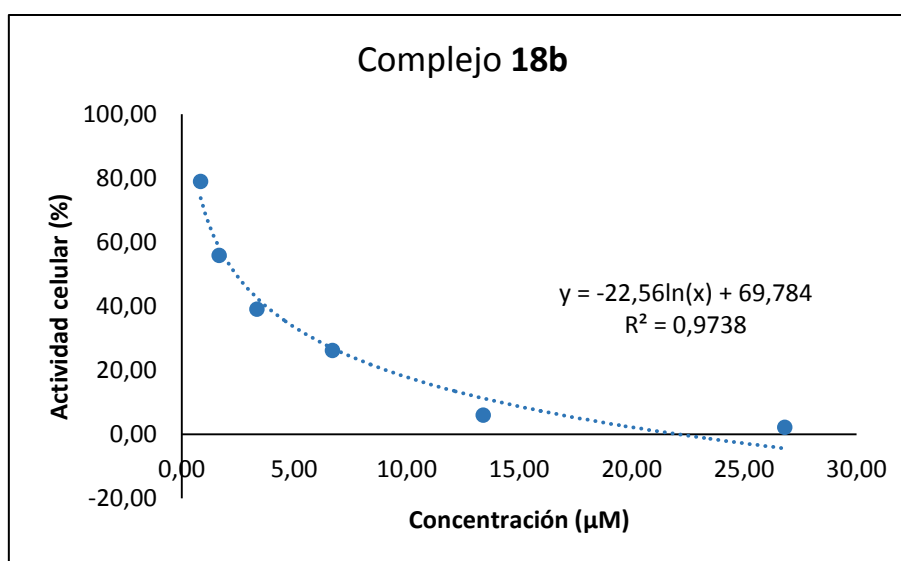
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
18a	0.1906	23.72	24.30
	0.2321	28.88	12.15
	0.2804	34.89	6.07
	0.3271	40.70	3.04
	0.3496	43.50	1.52
	0.4435	55.18	0.76
DMSO	0.8037		



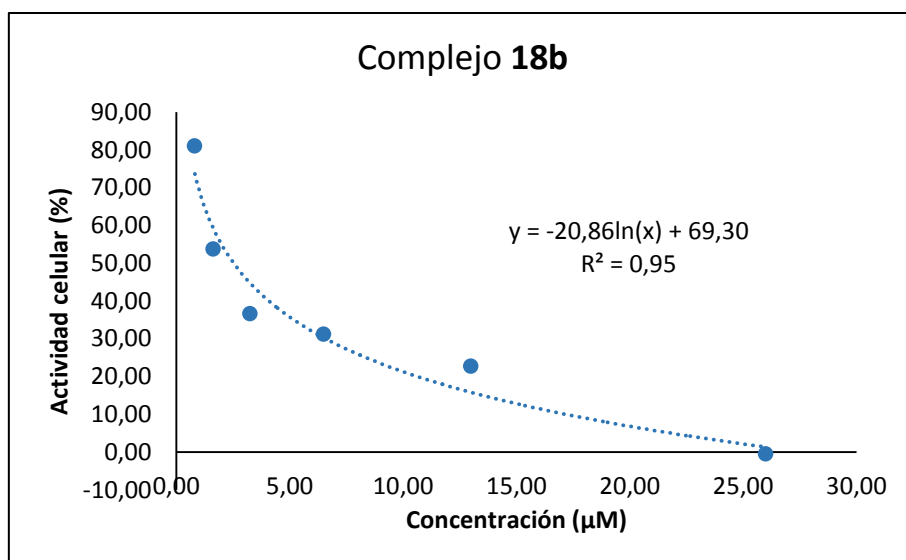
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
1.01	1.03	0.02	0.01
1.04			Porcentaje desviación relativa (%)
1.03			
			1.4

A.3.1.20. Complejo **18b**

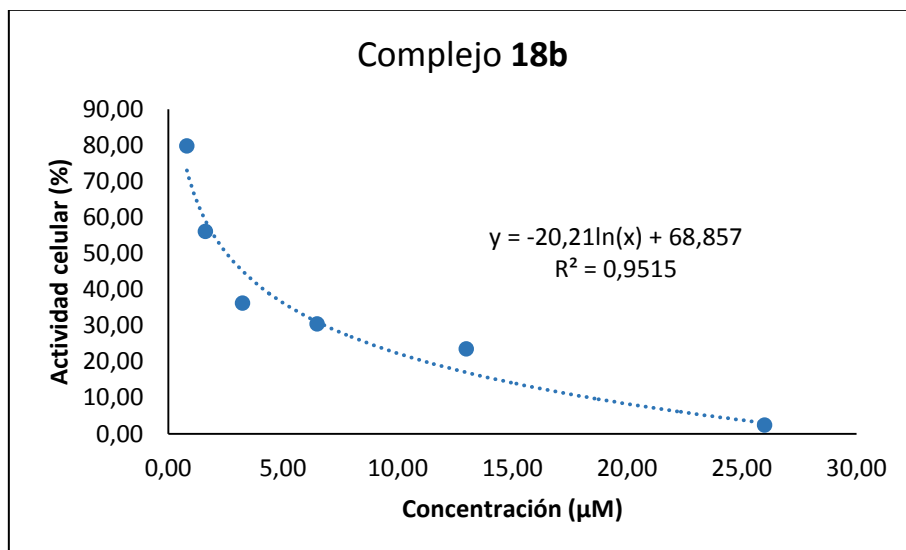
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
18b	0.0143	2.10	26.82
	0.0403	5.90	13.41
	0.1790	26.19	6.70
	0.2670	39.06	3.35
	0.3820	55.89	1.68
	0.5398	78.97	0.84
DMSO	0.7051		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
18b	-0.0018	-0.47	26.00
	0.0890	22.71	13.00
	0.1223	31.20	6.50
	0.1435	36.62	3.25
	0.2108	53.80	1.62
	0.3175	81.02	0.81
DMSO	0.3919		



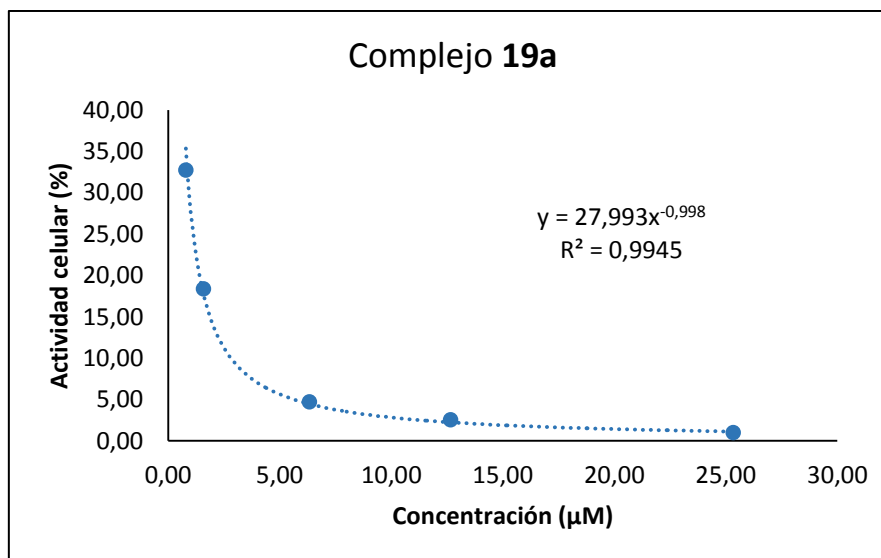
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
18b	0.0101	2.40	26.00
	0.0991	23.48	13.00
	0.1284	30.41	6.50
	0.1526	36.16	3.25
	0.2366	56.06	1.62
	0.3366	79.75	0.81
DMSO	0.4221		



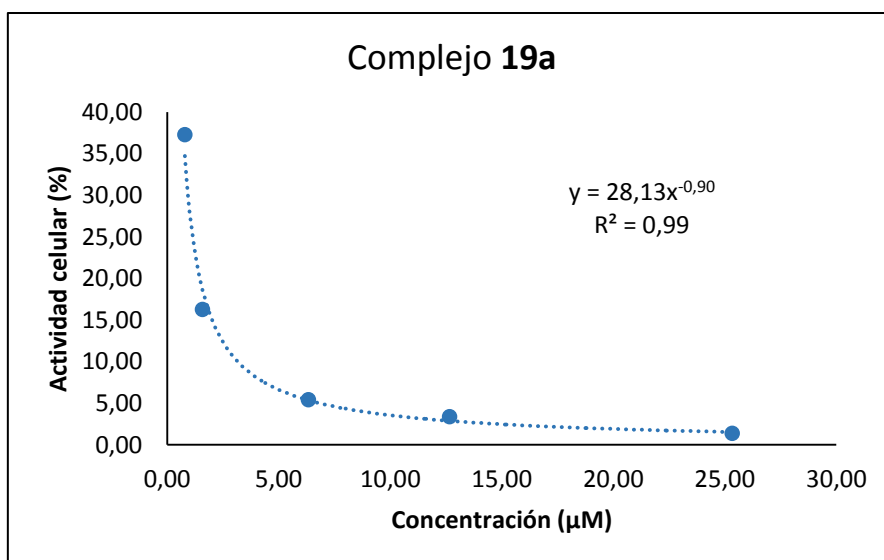
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
2.40	2.49	0.08	0.03
2.52			Porcentaje desviación relativa (%)
2.54			
			1.2

A.3.1.21. Complejo **19a**

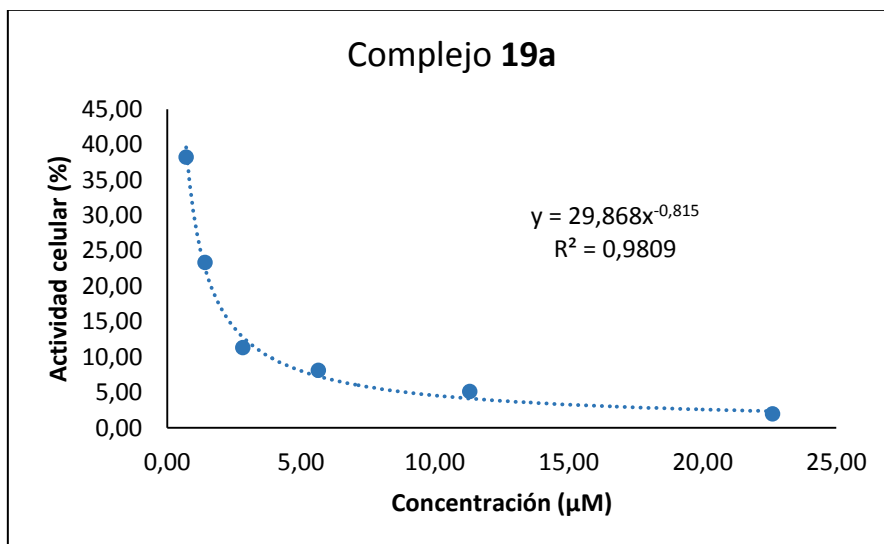
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
19a	0.0075	0.97	25.33
	0.0195	2.51	12.67
	0.0365	4.70	6.33
	0.1425	18.36	1.58
	0.2540	32.72	0.79
DMSO	0.7763		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
19a	0.0111	1.38	25.33
	0.0271	3.36	12.67
	0.0436	5.41	6.33
	0.1311	16.26	1.58
	0.3006	37.28	0.79
DMSO	0.8064		



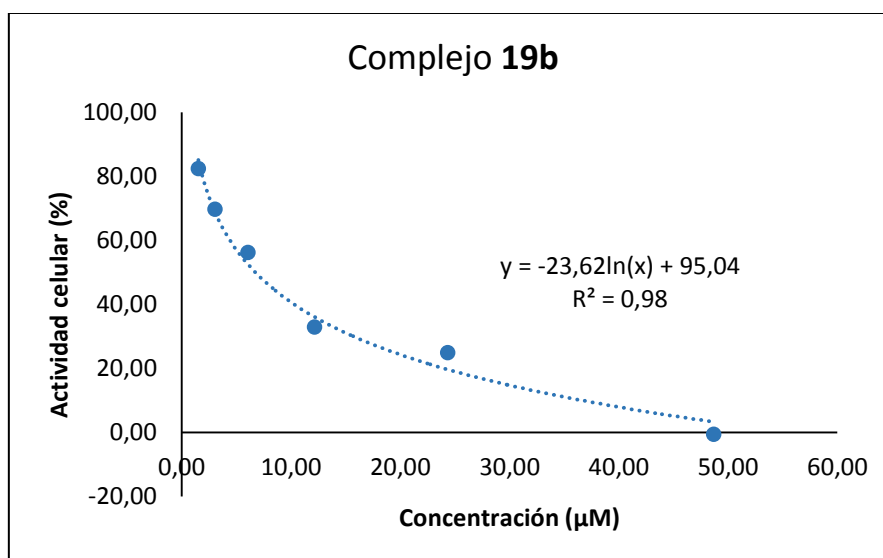
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
19a	0.0159	1.95	22.63
	0.0415	5.10	11.31
	0.0659	8.09	5.66
	0.0919	11.29	2.83
	0.1899	23.33	1.41
	0.3109	38.19	0.71
DMSO	0.8140		



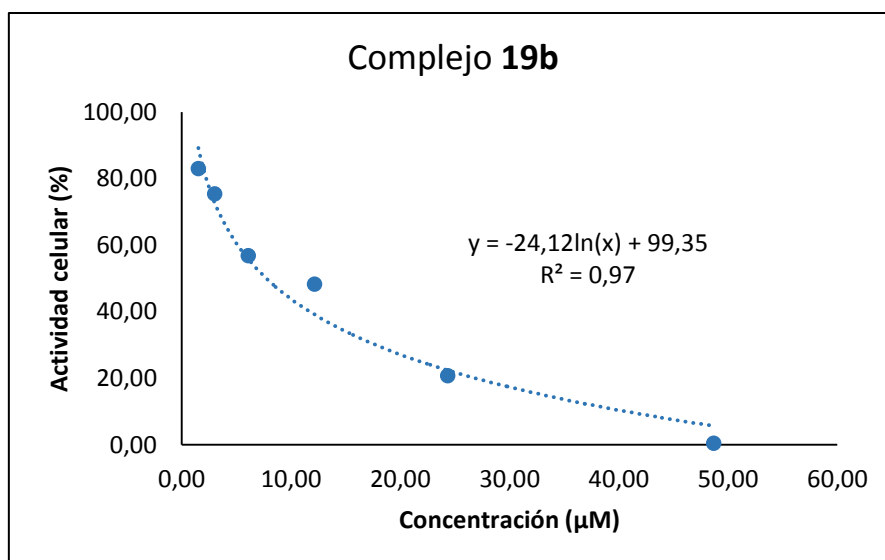
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
0.56	0.54	0.02	0.03
0.53			Porcentaje desviación relativa (%)
0.53			
			5.9

A.3.1.22. Complejo **19b**

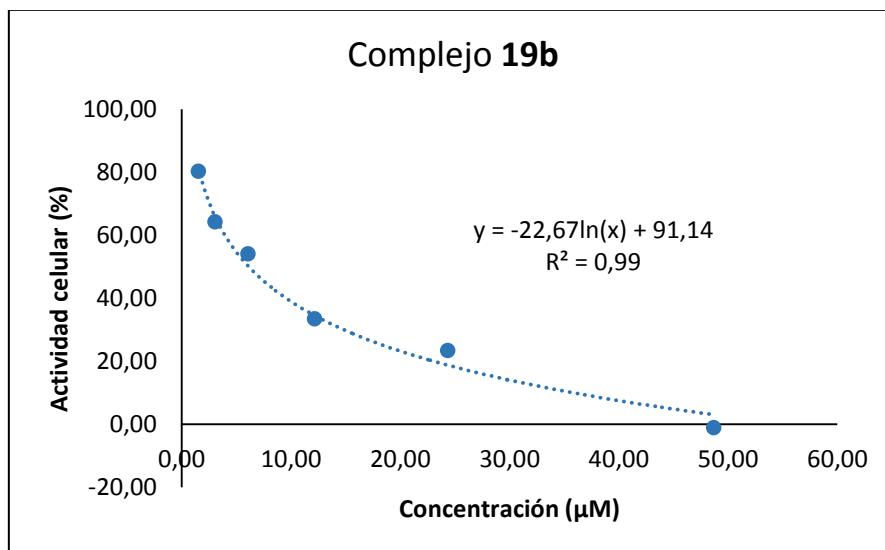
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
19b	-0.0025	-0.64	48.69
	0.0965	24.88	24.34
	0.1273	32.81	12.17
	0.2178	56.14	6.09
	0.2703	69.67	3.04
	0.3196	82.39	1.52
DMSO	0.3879		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
19b	0.0018	0.48	48.69
	0.0793	20.71	24.34
	0.1849	48.27	12.17
	0.2178	56.86	6.09
	0.2888	75.40	3.04
	0.3179	82.99	1.52
DMSO	0.3831		



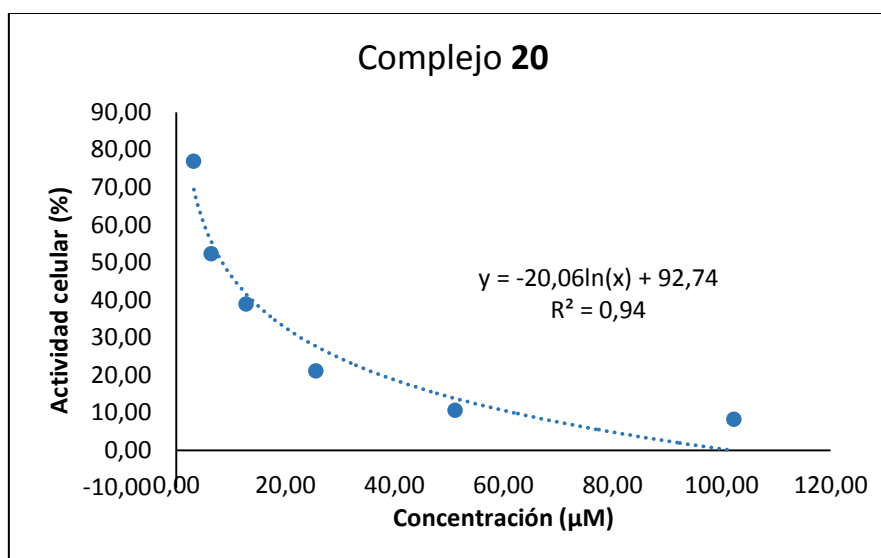
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
19b	-0.0042	-1.10	48.69
	0.0905	23.33	24.34
	0.1296	33.41	12.17
	0.2095	54.01	6.09
	0.2490	64.20	3.04
	0.3113	80.24	1.52
DMSO	0.3536		



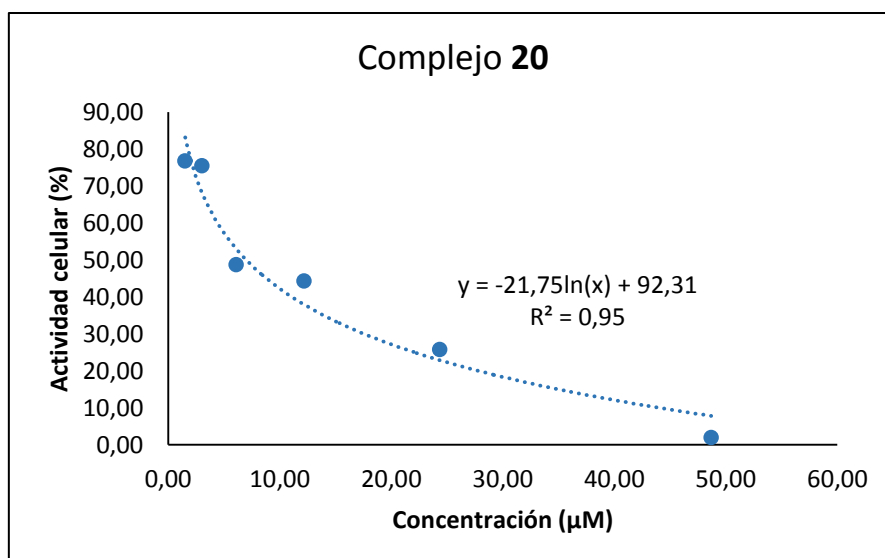
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
6.73	6.87	0.81	0.12
7.74			Porcentaje desviación relativa (%)
6.14			1.7

A.3.1.23. Complejo 20

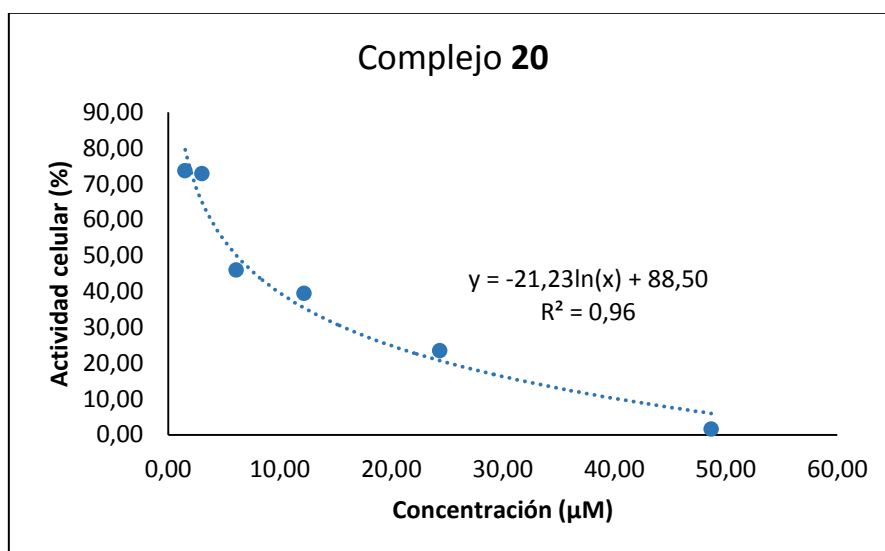
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
20	0.1160	8.17	102.31
	0.1505	10.60	51.15
	0.2990	21.06	25.58
	0.5520	38.88	12.79
	0.7423	52.28	6.39
	1.0926	76.95	3.20
DMSO	1.4199		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
20	0.0075	1.93	48.69
	0.1000	25.78	24.34
	0.1718	44.28	12.17
	0.1890	48.73	6.09
	0.2928	75.48	3.04
	0.2978	76.76	1.52
DMSO	0.3879		



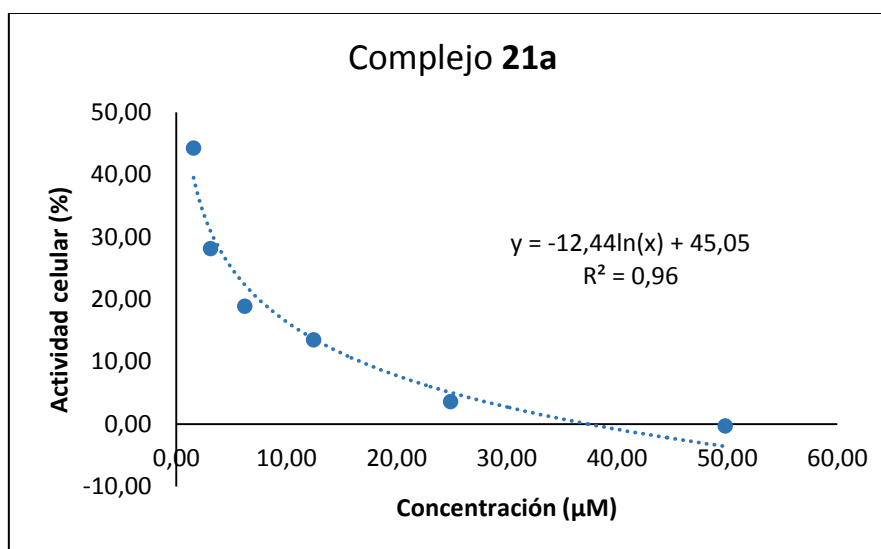
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
20	0.0060	1.55	48.69
	0.0908	23.40	24.34
	0.1530	39.45	12.17
	0.1783	45.96	6.09
	0.2825	72.83	3.04
	0.2855	73.61	1.52
DMSO	0.3536		



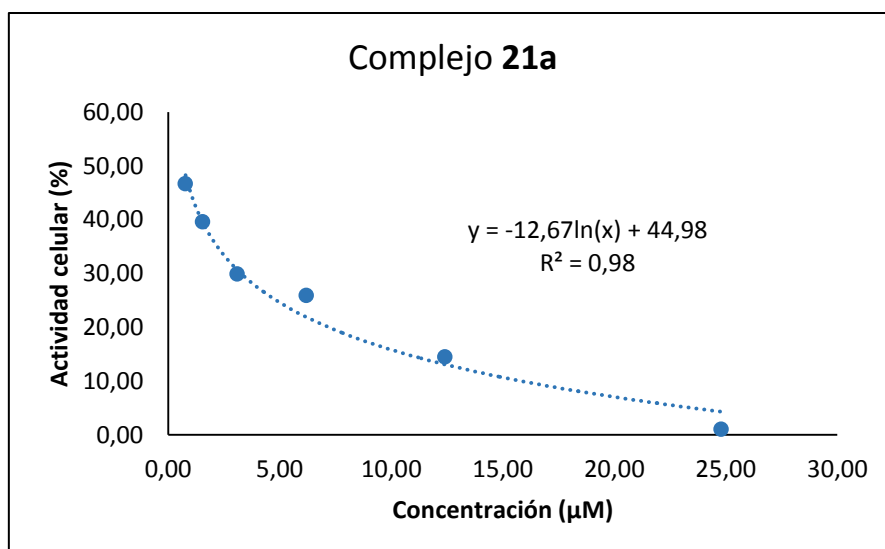
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
8.42	7.18	1.16	0.16
7.00			Porcentaje desviación relativa (%)
6.13			2.2

A.3.1.24. Complejo **21a**

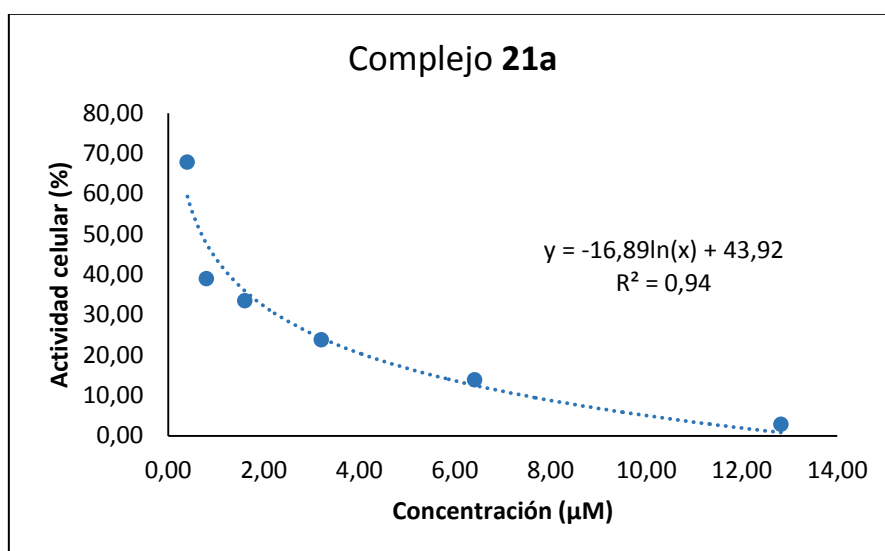
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
21a	-0.0013	-0.32	49.83
	0.0138	3.54	24.91
	0.0523	13.47	12.46
	0.0733	18.88	6.23
	0.1090	28.10	3.11
	0.1715	44.22	1.56
DMSO	0.3536		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
21a	0.0089	1.00	24.79
	0.1279	14.47	12.40
	0.2289	25.91	6.20
	0.2642	29.90	3.10
	0.3501	39.63	1.55
	0.4124	46.68	0.77
DMSO	0.8835		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
21a	0.0238	2.82	12.82
	0.1168	13.85	6.41
	0.2006	23.79	3.21
	0.2820	33.44	1.60
	0.3283	38.93	0.80
	0.5715	67.77	0.40
DMSO	0.8433		

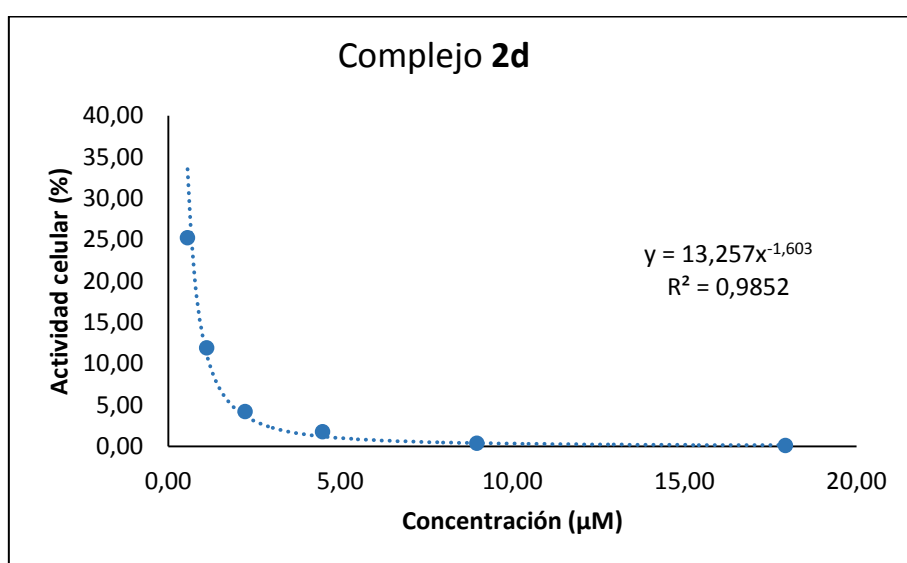


Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
0.67	0.68	0.02	0.03
0.67			Porcentaje desviación relativa (%)
0.70			
			3.7

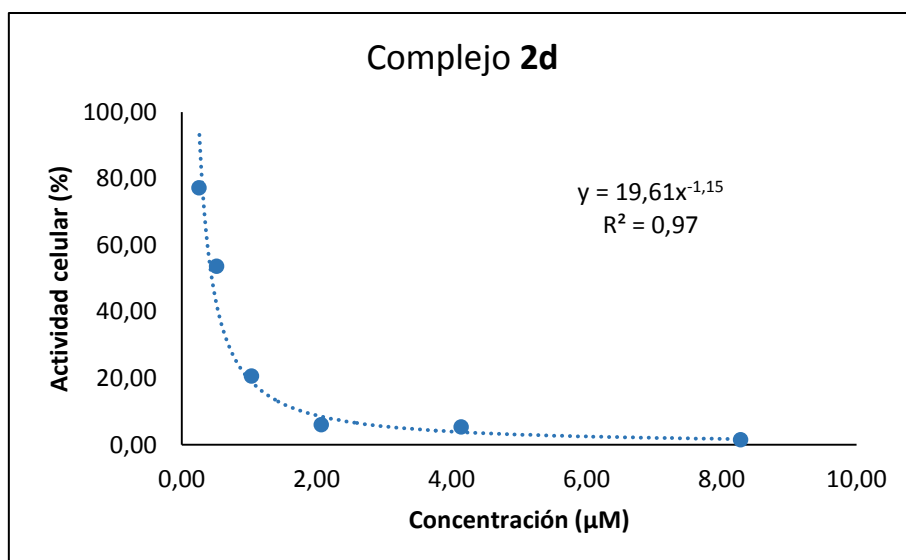
A.3.2. Células Jurkat.

A.3.2.1. Complejo 2d

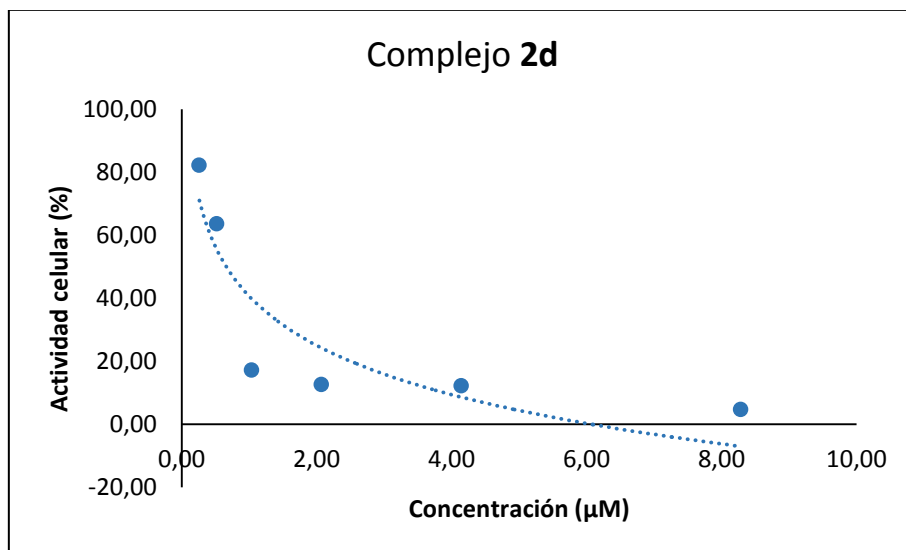
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
2d	0.0004	0.10	17.94
	0.0014	0.36	8.97
	0.0069	1.77	4.48
	0.0164	4.20	2.24
	0.0464	11.89	1.12
	0.0984	25.22	0.56
DMSO	0.3902		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
2d	0.0051	1.46	8.29
	0.0186	5.35	4.14
	0.0211	6.07	2.07
	0.0716	20.61	1.04
	0.1862	53.63	0.52
	0.2681	77.20	0.26
DMSO	0.3472		



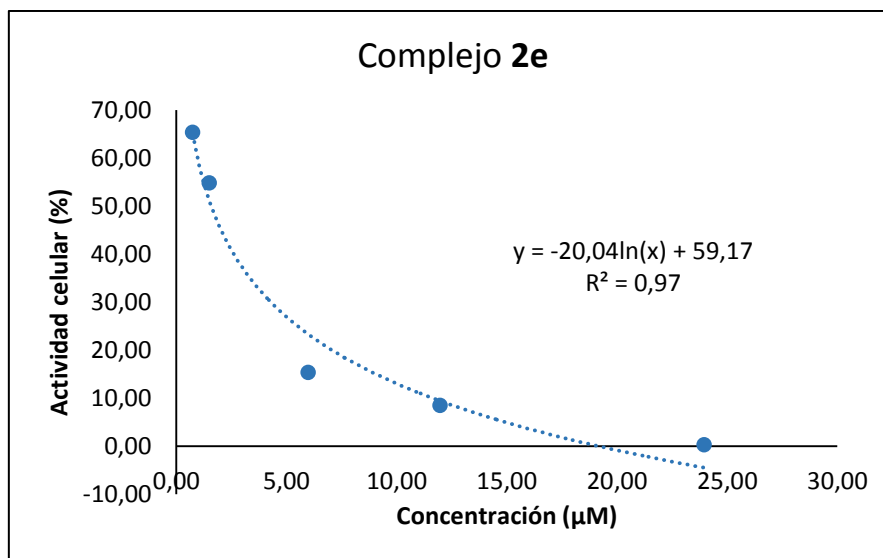
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
2d	0.0160	4.67	8.29
	0.0416	12.13	4.14
	0.0431	12.57	2.07
	0.0588	17.16	1.04
	0.2181	63.62	0.52
	0.2816	82.15	0.26
DMSO	0.3428		



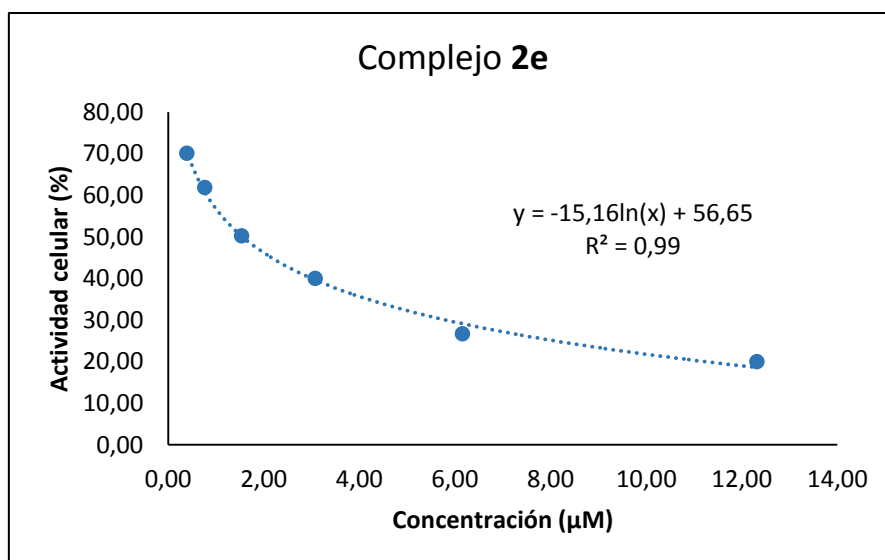
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
0.43	0.45	0.02	0.04
0.45			Porcentaje desviación relativa (%)
0.47			
			9.9

A.3.2.2. Complejo **2e**

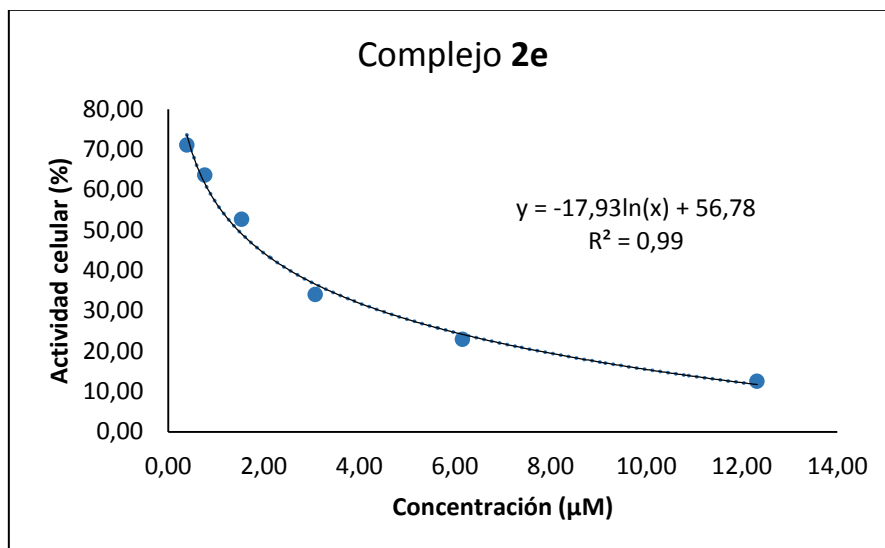
Complejo	Absorbancia (490 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
2e	0.0009	0.32	23.95
	0.0229	8.48	11.98
	0.0414	15.34	5.99
	0.1479	54.81	1.50
	0.1764	65.37	0.75
DMSO	0.2698		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
2e	0.0758	19.96	12.32
	0.1015	26.71	6.16
	0.1520	40.00	3.08
	0.1910	50.26	1.54
	0.2352	61.89	0.77
	0.2665	70.13	0.39
DMSO	0.3800		



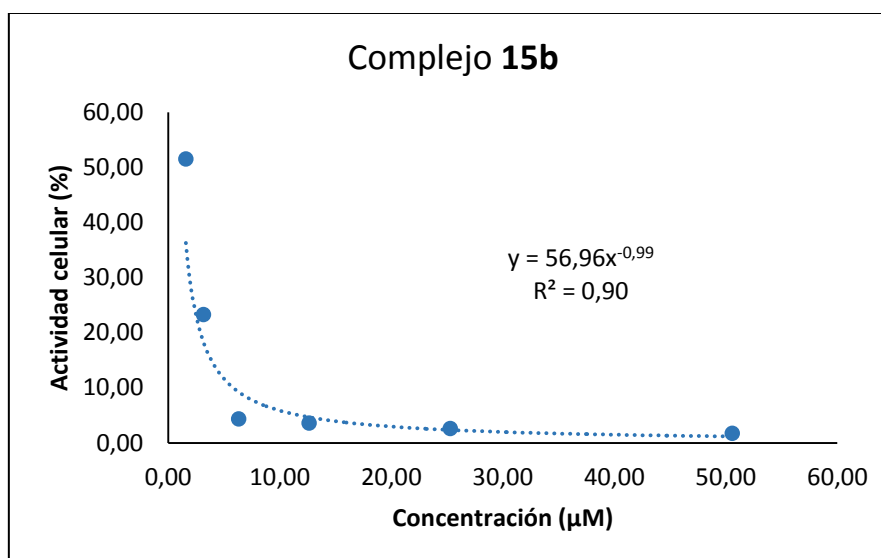
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
2e	0.0458	12.47	12.32
	0.0840	22.88	6.16
	0.1250	34.02	3.08
	0.1933	52.63	1.54
	0.2336	63.61	0.77
	0.2610	71.07	0.39
DMSO	0.3673		



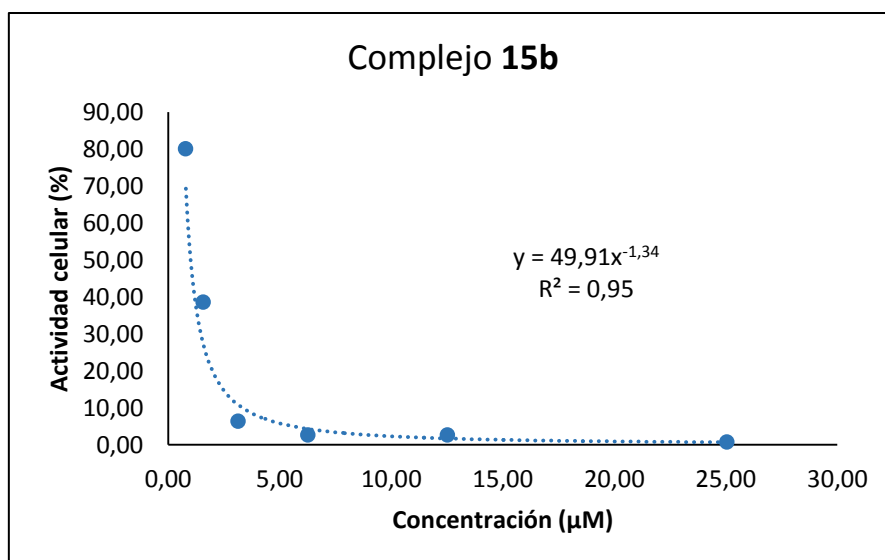
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
1.58	1.53	0.06	0.04
1.55			Porcentaje desviación relativa (%)
1.46			2.7

A.3.2.3. Complejo **15b**

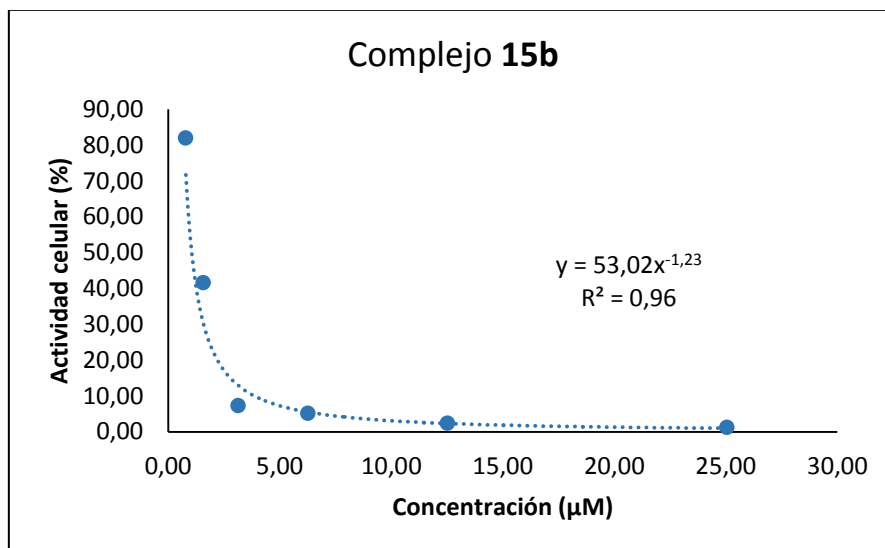
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
15b	0.0145	1.68	50.60
	0.0220	2.55	25.30
	0.0308	3.57	12.65
	0.0375	4.35	6.33
	0.2005	23.25	3.16
	0.4440	51.48	1.58
DMSO	0.8625		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
15b	0.0024	0.71	25.05
	0.0089	2.67	12.53
	0.0088	2.64	6.26
	0.0211	6.36	3.13
	0.1284	38.62	1.57
	0.2661	80.06	0.78
DMSO	0.3324		



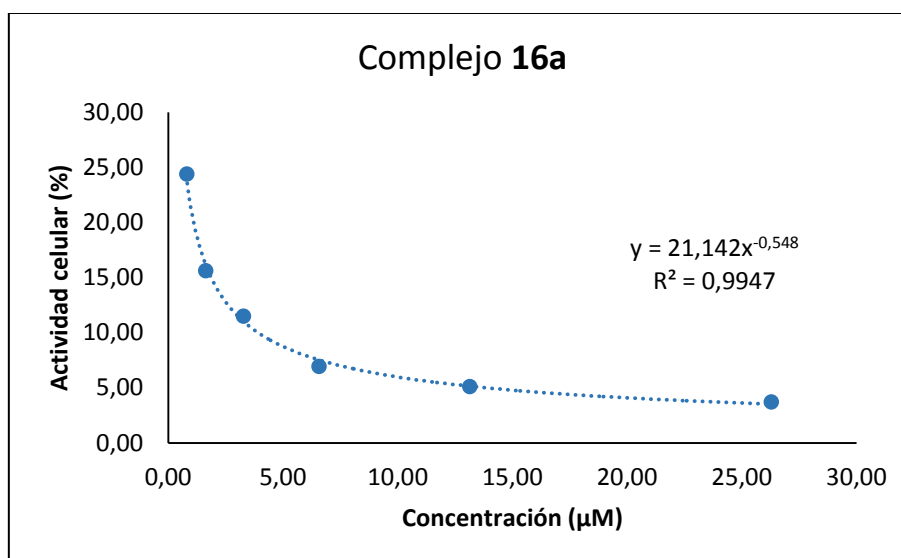
Complejo	Absorbancia (490 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
15b	0.0040	1.23	25.05
	0.0077	2.39	12.53
	0.0165	5.08	6.26
	0.0235	7.23	3.13
	0.1350	41.55	1.57
	0.2663	81.94	0.78
DMSO	0.3249		



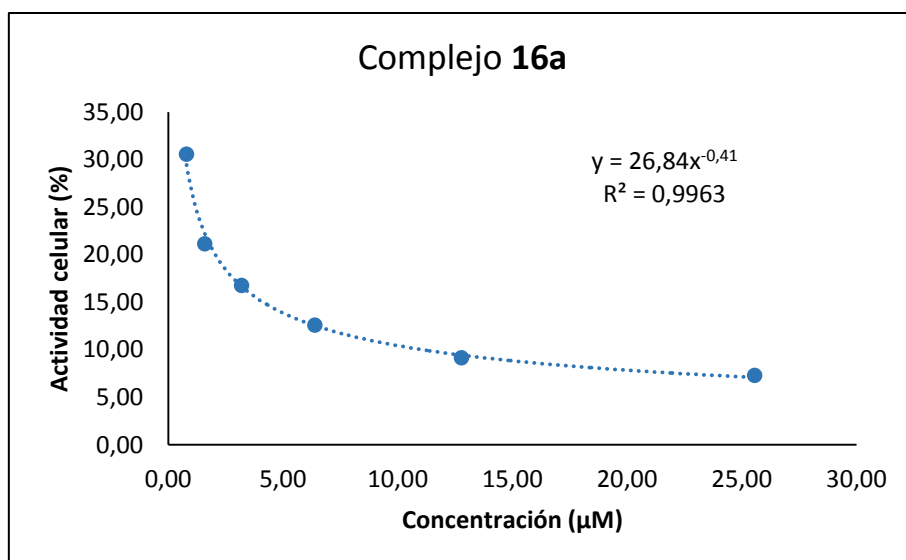
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
1.14	1.06	0.07	0.07
1.00			Porcentaje desviación relativa (%)
1.05			6.3

A.3.2.4. Complejo 16a

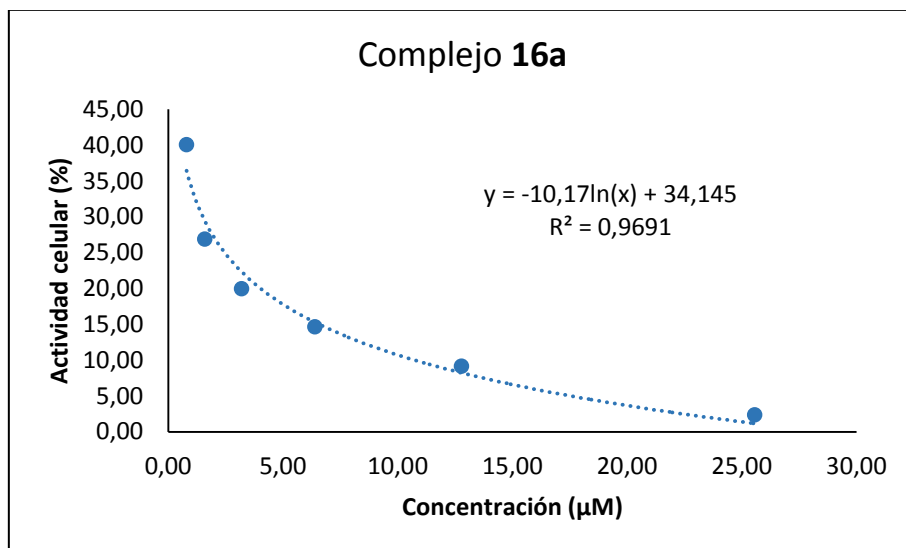
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
16a	0.0238	3.70	26.30
	0.0327	5.09	13.15
	0.0445	6.93	6.57
	0.0738	11.49	3.29
	0.1003	15.62	1.64
	0.1565	24.38	0.82
DMSO	0.6420		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
16a	0.0235	7.29	25.57
	0.0295	9.15	12.78
	0.0405	12.57	6.39
	0.0540	16.76	3.20
	0.0682	21.15	1.60
	0.0985	30.57	0.80
DMSO	0.3223		



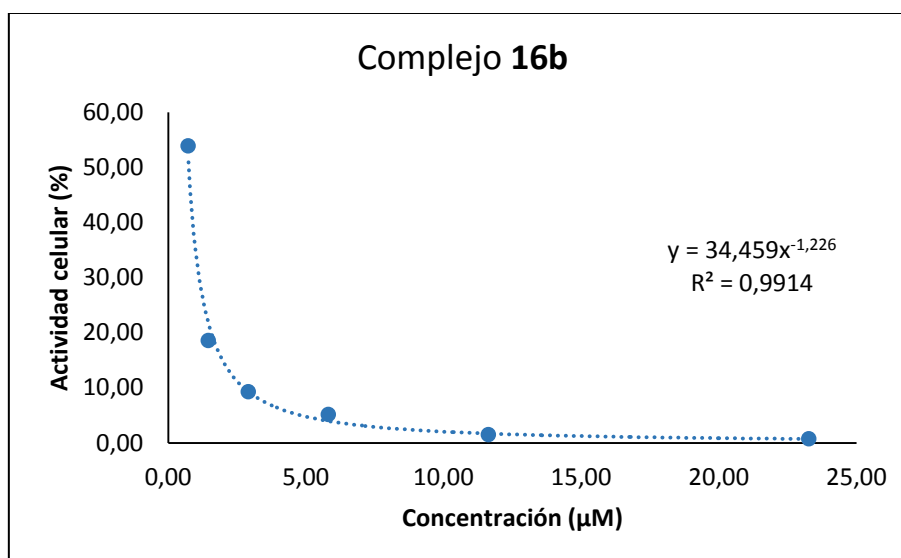
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (µM)
16a	0.0076	2.35	25.57
	0.0296	9.13	12.78
	0.0474	14.59	6.39
	0.0646	19.91	3.20
	0.0871	26.84	1.60
	0.1299	40.01	0.80
DMSO	0.3246		



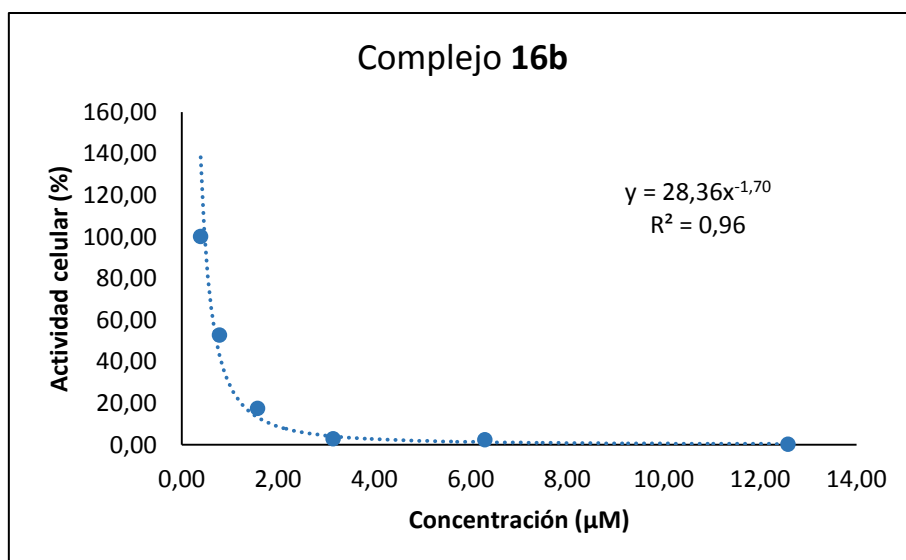
Concentración 50% actividad celular (µM)	Concentración promedio (µM)	Desviación estándar (µM)	Desviación estándar relativa (µM)
0.2079	0.2128	0.01	0.03
0.2202			Porcentaje desviación relativa (%)
0.2103			
			14.4

A.3.2.5. Complejo **16b**

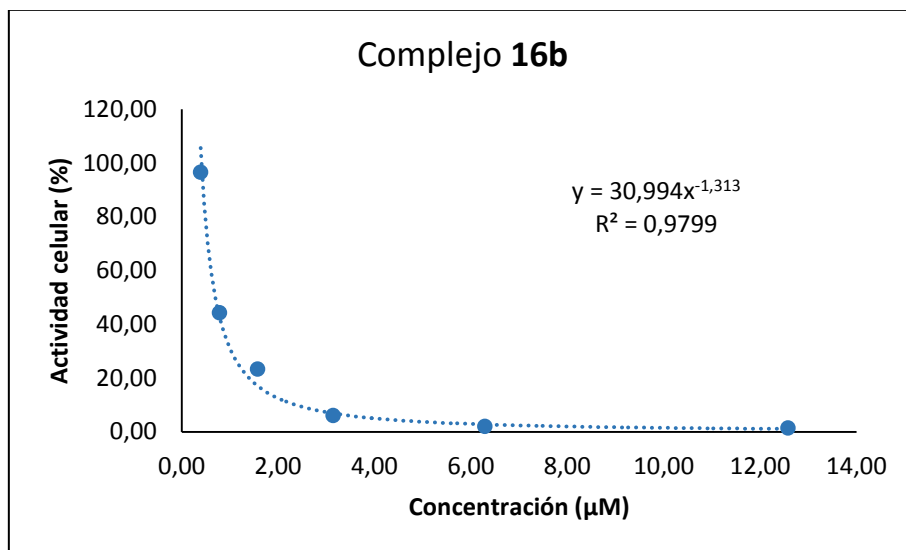
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
16b	0.0047	0.72	23.28
	0.0097	1.49	11.64
	0.0333	5.12	5.82
	0.0603	9.27	2.91
	0.1205	18.54	1.45
	0.3500	53.85	0.73
DMSO	0.6500		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
16b	0.0007	0.25	12.58
	0.0071	2.34	6.29
	0.0086	2.83	3.15
	0.0529	17.48	1.57
	0.1596	52.74	0.79
	0.3029	100.11	0.39
DMSO	0.3026		



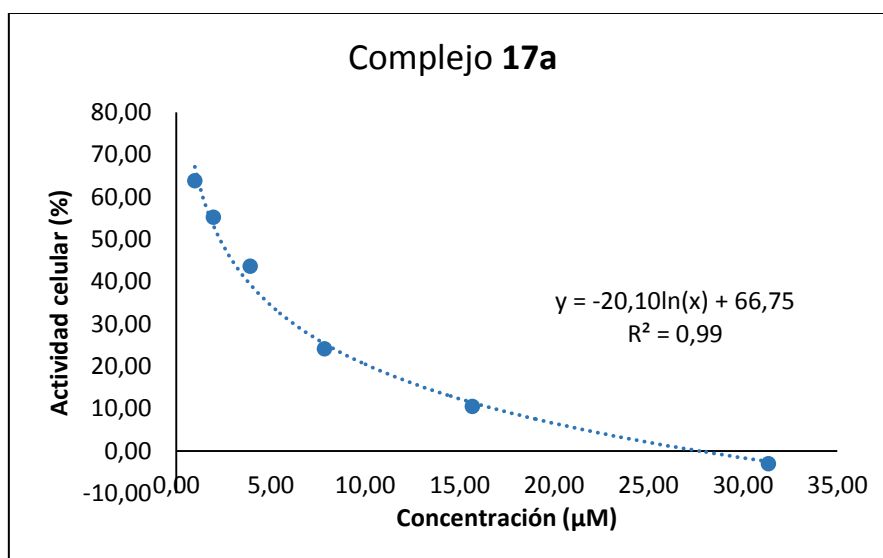
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
16b	0.0038	1.41	12.58
	0.0053	1.96	6.29
	0.0162	5.98	3.15
	0.0631	23.22	1.57
	0.1201	44.21	0.79
	0.2621	96.50	0.39
DMSO	0.2716		



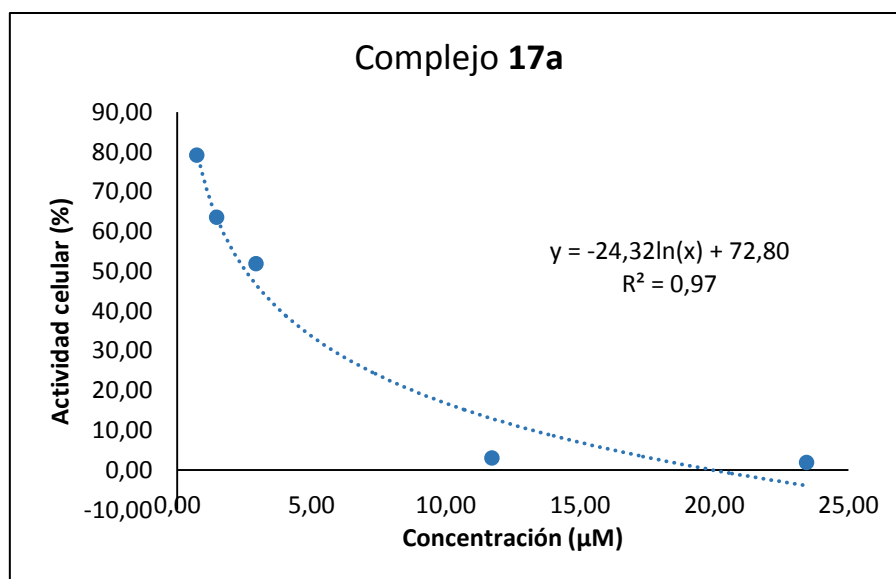
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
0.74	0.72	0.03	0.04
0.72			Porcentaje desviación relativa (%)
0.69			
			4.9

A.3.2.6. Complejo 17a

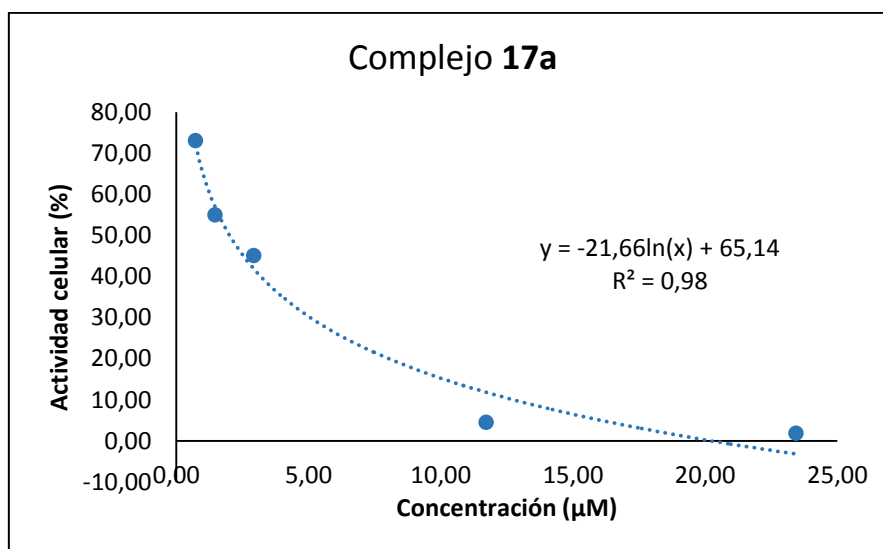
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
17a	-0.0045	-3.09	31.36
	0.0155	10.51	15.68
	0.0355	24.10	7.84
	0.0641	43.59	3.92
	0.0811	55.14	1.96
	0.0938	63.75	0.98
DMSO	0.1471		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
17a	0.0148	1.88	23.44
	0.0240	3.07	11.72
	0.4060	51.88	2.93
	0.4975	63.57	1.47
	0.6195	79.15	0.73
DMSO	0.7826		



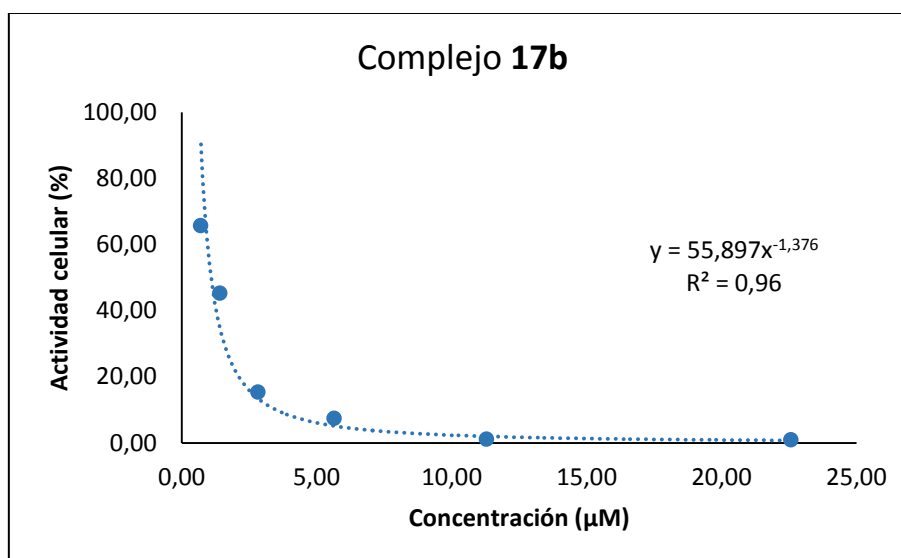
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
17a	0.0155	1.80	23.44
	0.0385	4.46	11.72
	0.3885	45.04	2.93
	0.4738	54.93	1.47
	0.6295	72.99	0.73
DMSO	0.8625		



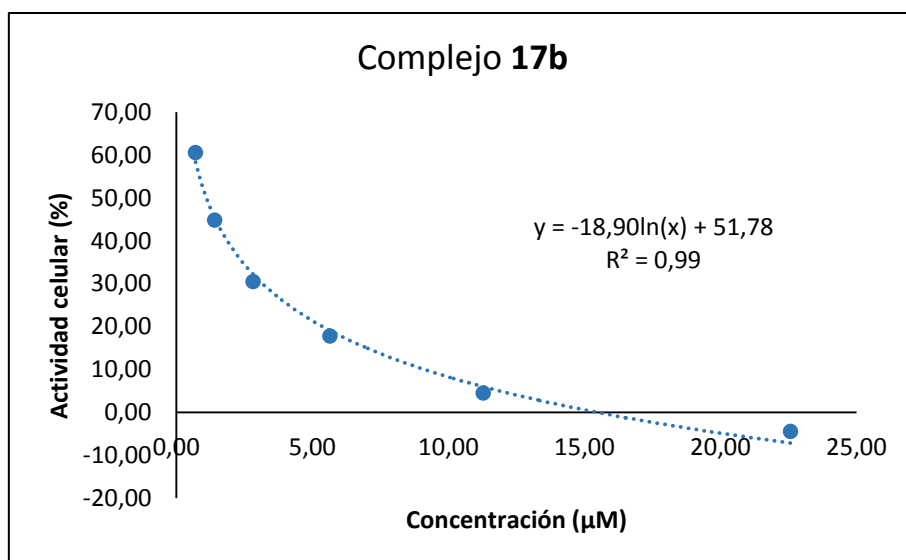
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
2.30	2.29	0.27	0.12
2.55			Porcentaje desviación relativa (%)
2.01			
			5.2

A.3.2.7. Complejo **17b**

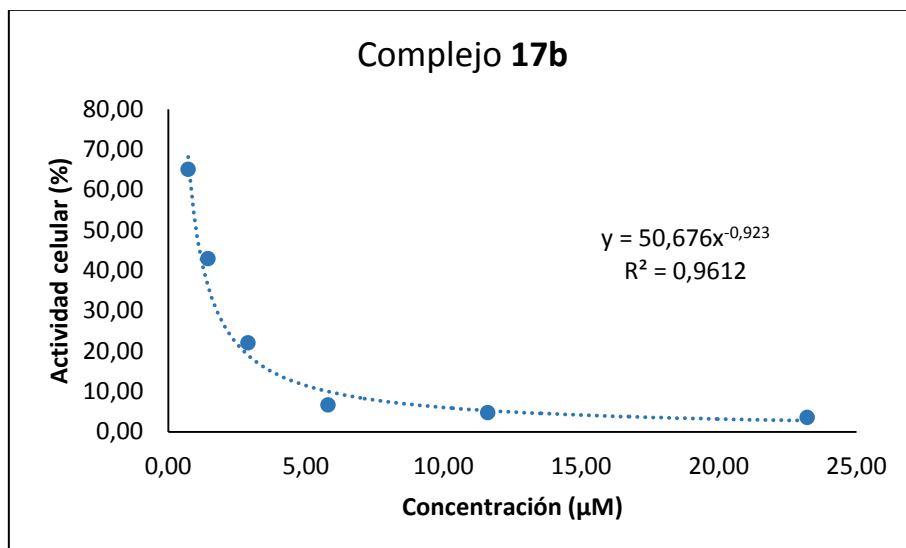
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
17b	0.0033	0.88	22.58
	0.0043	1.12	11.29
	0.0280	7.39	5.64
	0.0580	15.30	2.82
	0.1715	45.25	1.41
	0.2490	65.70	0.71
DMSO	0.3790		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
17b	-0.0177	-4.45	22.58
	0.0180	4.53	11.29
	0.0707	17.79	5.64
	0.1210	30.46	2.82
	0.1780	44.81	1.41
	0.2405	60.55	0.71
DMSO	0.3972		



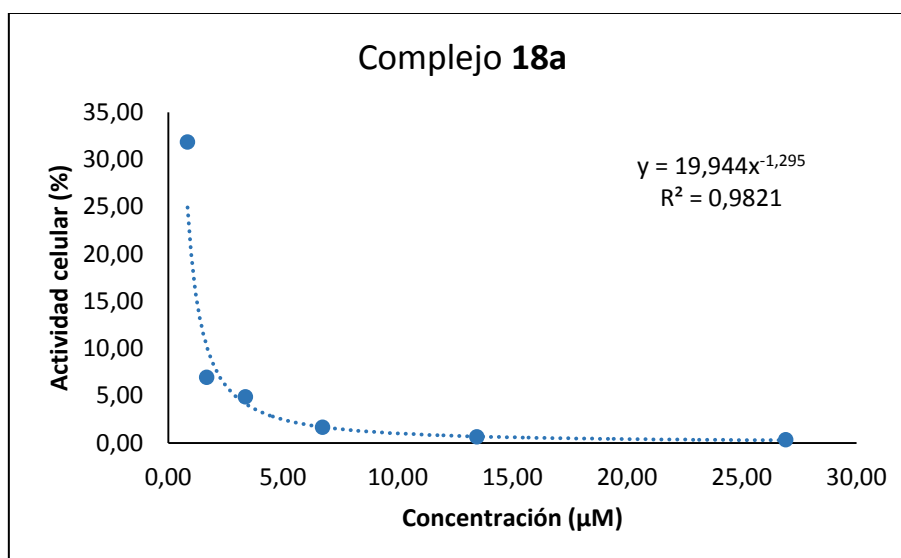
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
17b	0.0098	3.52	23.22
	0.0132	4.74	11.61
	0.0186	6.65	5.80
	0.0616	22.04	2.90
	0.1197	42.86	1.45
	0.1816	65.00	0.73
DMSO	0.2793		



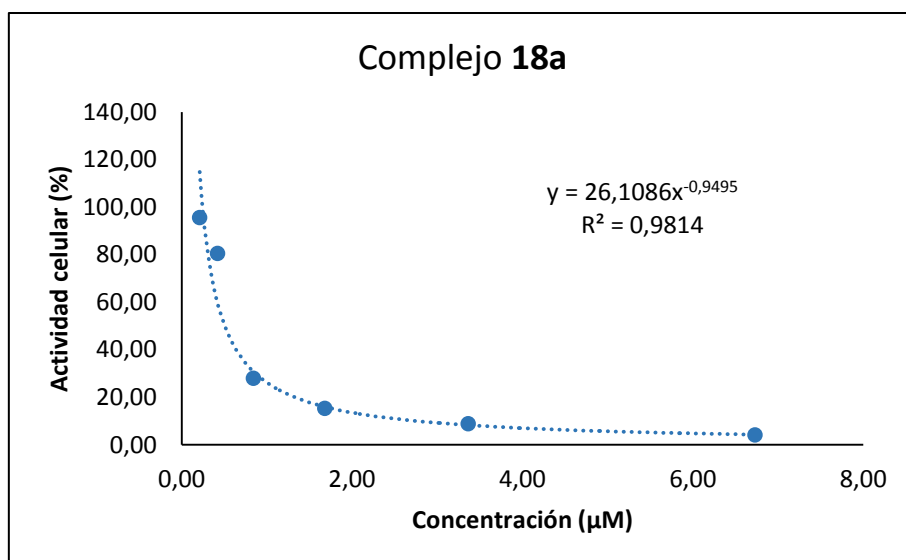
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
1.08	1.06	0.05	0.04
1.1			Porcentaje desviación relativa (%)
1.01			
			4.2

A.3.2.8. Complejo 18a

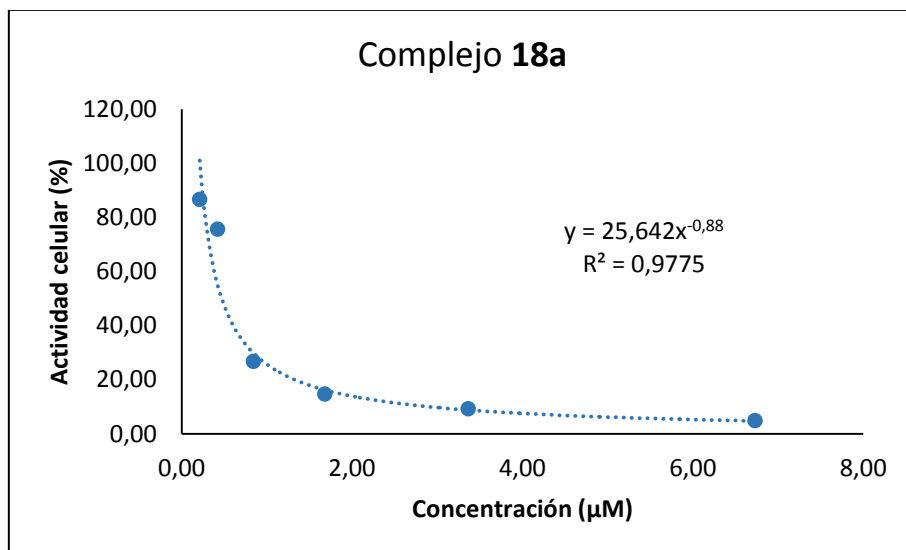
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
18a	0.0012	0.31	26.92
	0.0024	0.62	13.46
	0.0064	1.65	6.73
	0.0187	4.85	3.37
	0.0267	6.93	1.68
	0.1227	31.81	0.84
DMSO	0.3857		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
18a	0.0145	4.06	6.73
	0.0315	8.82	3.37
	0.0545	15.26	1.68
	0.0998	27.96	0.84
	0.2875	80.52	0.42
	0.3415	95.64	0.21
DMSO	0.3571		



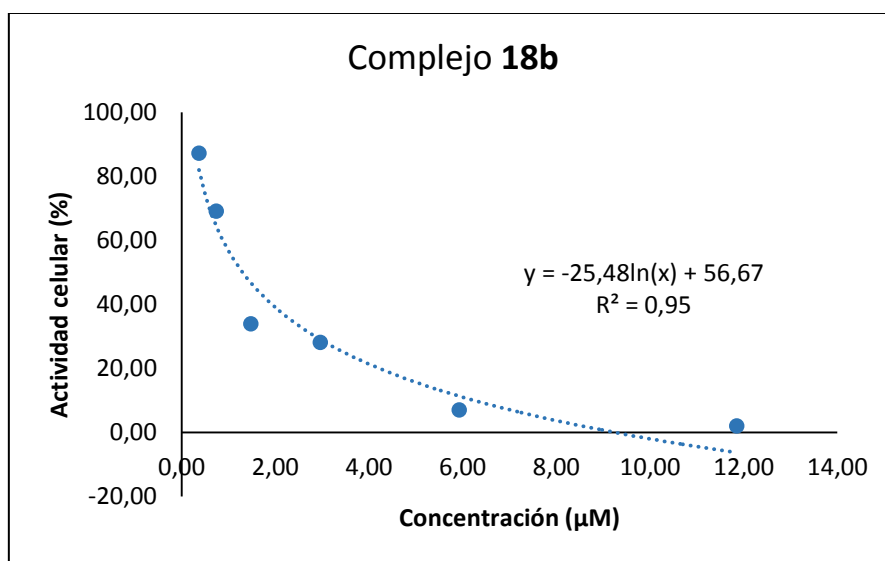
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
18a	0.0196	4.85	6.73
	0.0370	9.14	3.37
	0.0593	14.66	1.68
	0.1080	26.69	0.84
	0.3056	75.57	0.42
	0.3503	86.61	0.21
DMSO	0.4044		



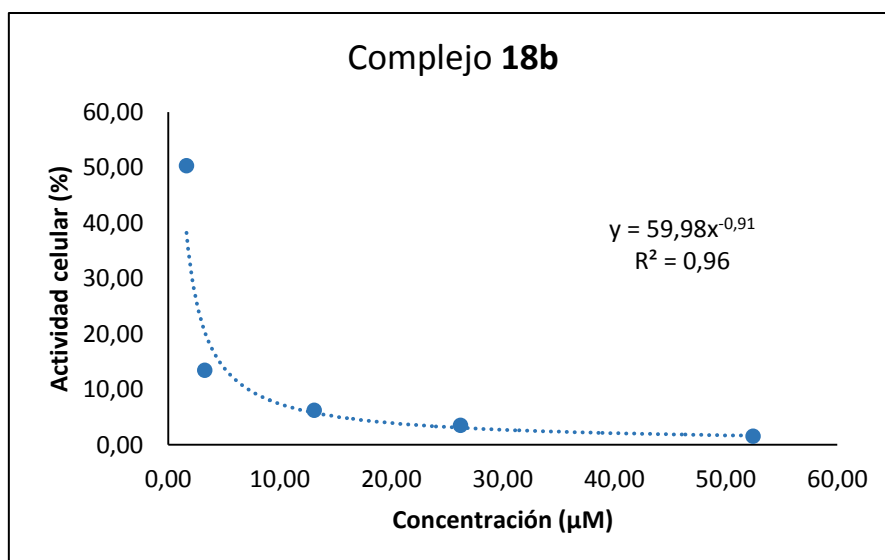
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
0.4918	0.4881	0.02	0.04
0.5043			Porcentaje desviación relativa (%)
0.4682			7.7

A.3.2.9. Complejo **18b**

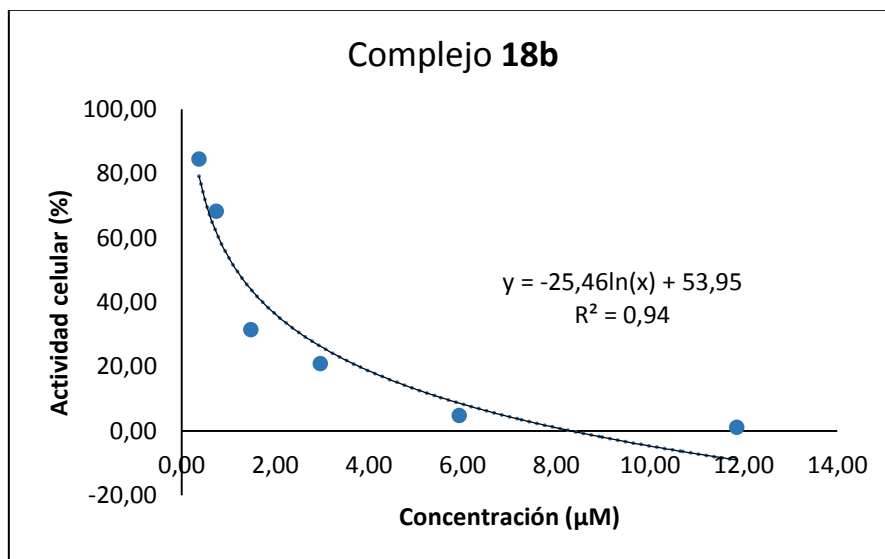
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
18b	0.0075	1.97	11.85
	0.0263	6.91	5.93
	0.1065	28.03	2.96
	0.1285	33.82	1.48
	0.2625	69.08	0.74
	0.3312	87.15	0.37
DMSO	0.3800		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
18b	0.0132	1.53	52.45
	0.0302	3.50	26.22
	0.0535	6.20	13.11
	0.1160	13.45	3.28
	0.4343	50.35	1.64
DMSO	0.8625		



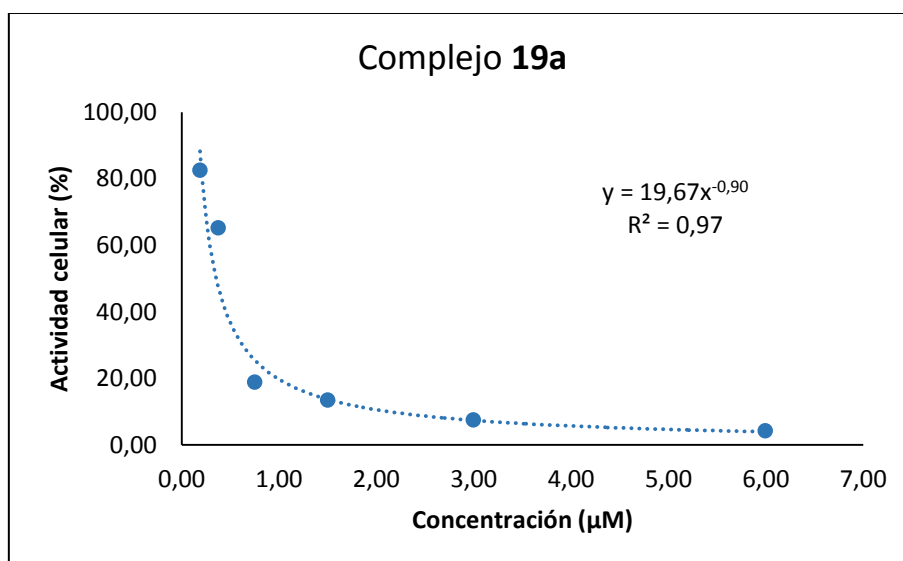
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
18b	0.0038	1.03	11.85
	0.0175	4.77	5.93
	0.0768	20.91	2.96
	0.1153	31.39	1.48
	0.2506	68.24	0.74
	0.3100	84.39	0.37
DMSO	0.3673		



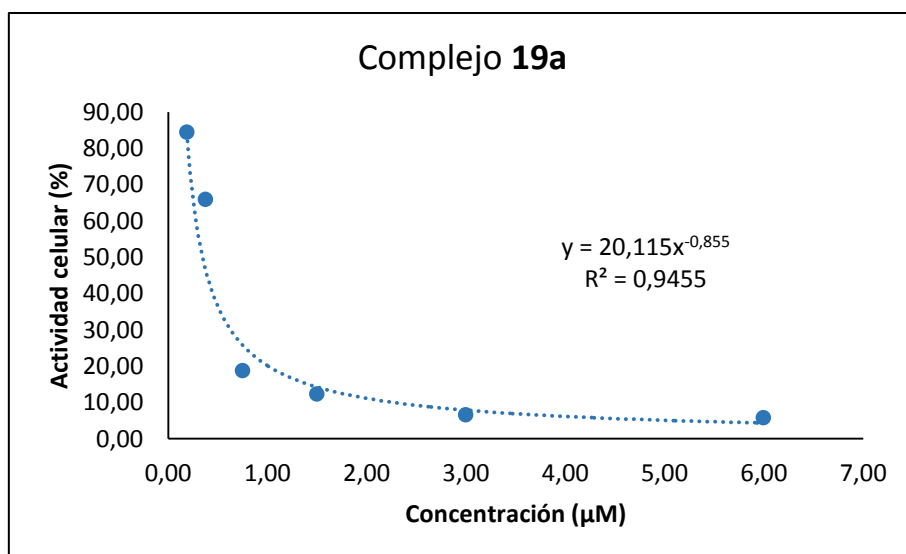
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
1.30	1.21	0.08	0.07
1.15			Porcentaje desviación relativa (%)
1.17			
			5.6

A.3.2.10. Complejo 19a

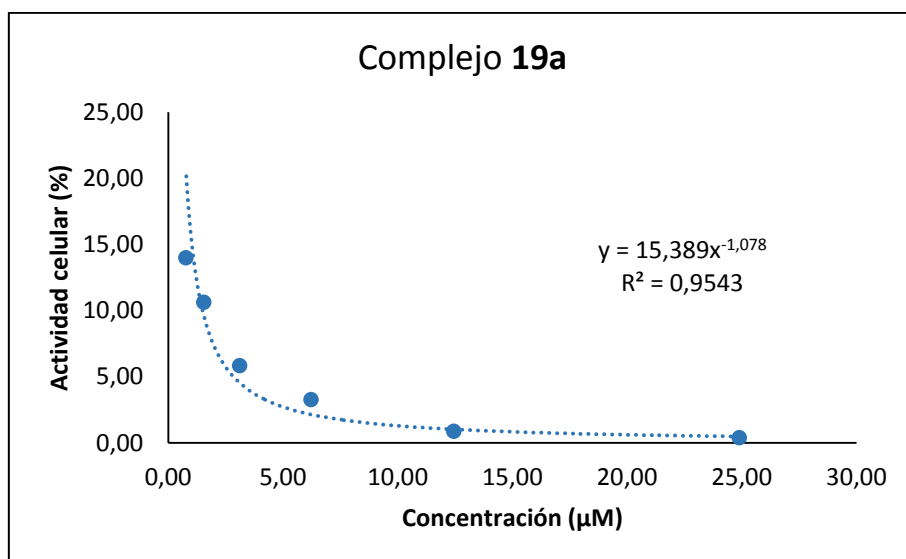
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
19a	0.0160	4.21	5.99
	0.0283	7.43	3.00
	0.0510	13.41	1.50
	0.0715	18.80	0.75
	0.2480	65.22	0.37
	0.3138	82.51	0.19
DMSO	0.3803		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
19a	0.0216	5.78	5.99
	0.0246	6.58	3.00
	0.0463	12.38	1.50
	0.0701	18.75	0.75
	0.2466	65.94	0.37
	0.3159	84.46	0.19
DMSO	0.3740		



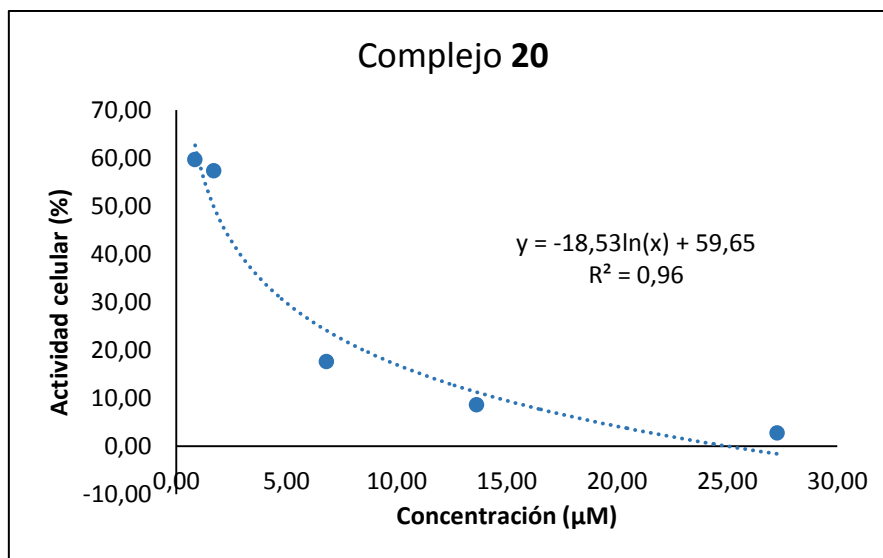
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
19a	0.0016	0.38	24.90
	0.0036	0.86	12.45
	0.0136	3.26	6.23
	0.0243	5.81	3.11
	0.0443	10.61	1.56
	0.0583	13.96	0.78
DMSO	0.4171		



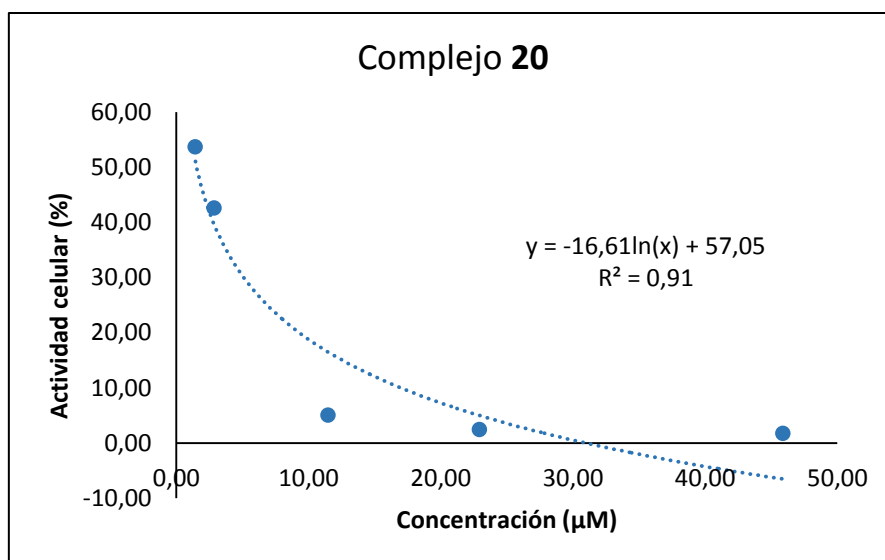
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
0.3352	0.3443	0.01	0.03
0.353			Porcentaje desviación relativa (%)
0.3447			7.5

A.3.2.11. Complejo 20

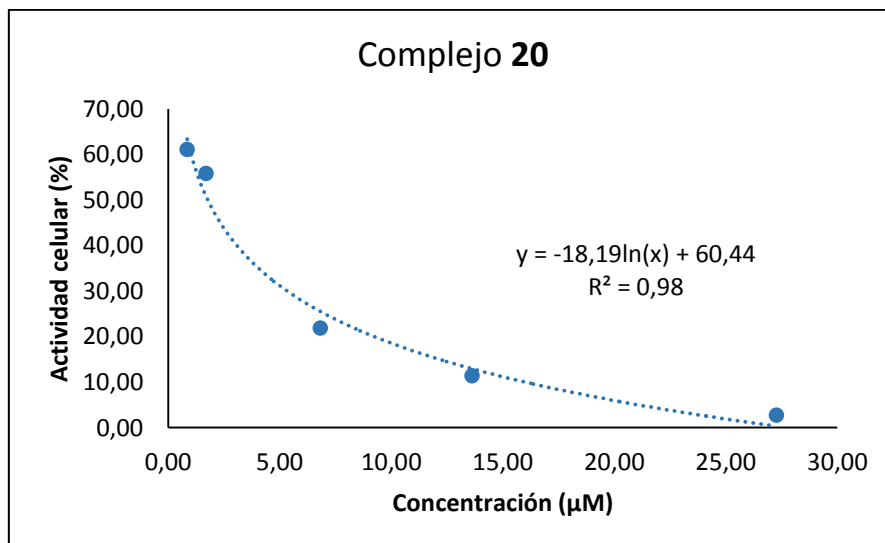
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
20	0.0073	2.80	27.27
	0.0224	8.65	13.63
	0.0458	17.65	6.82
	0.1488	57.38	1.70
	0.1548	59.69	0.85
DMSO	0.2593		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
20	0.0155	1.74	45.88
	0.0219	2.47	22.94
	0.0451	5.09	11.47
	0.3776	42.60	2.87
	0.4759	53.69	1.43
DMSO	0.8864		



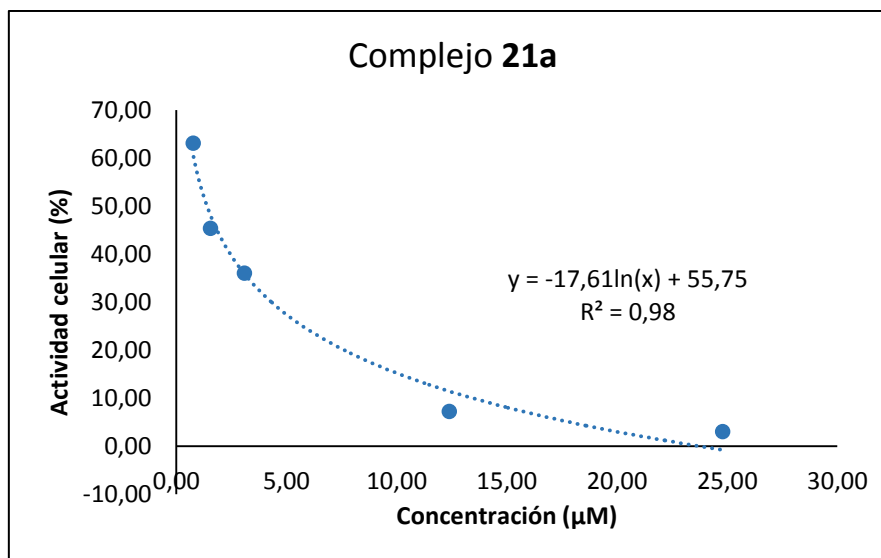
Complejo	Absorbancia (490 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
20	0.0074	2.73	27.27
	0.0306	11.35	13.63
	0.0590	21.88	6.82
	0.1507	55.86	1.70
	0.1649	61.11	0.85
DMSO	0.2698		



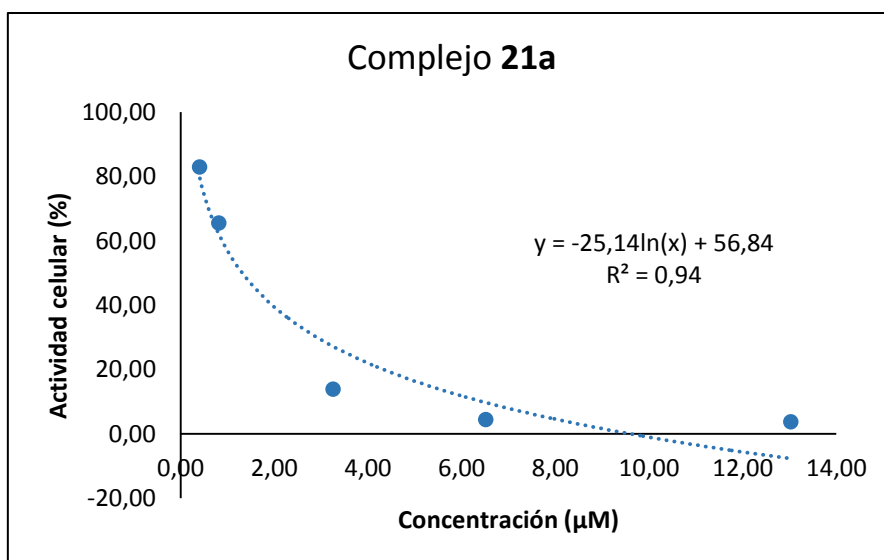
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
1.68	1.74	0.05	0.03
1.77			Porcentaje desviación relativa (%)
1.76			1.6

A.3.2.12. Complejo **21a**

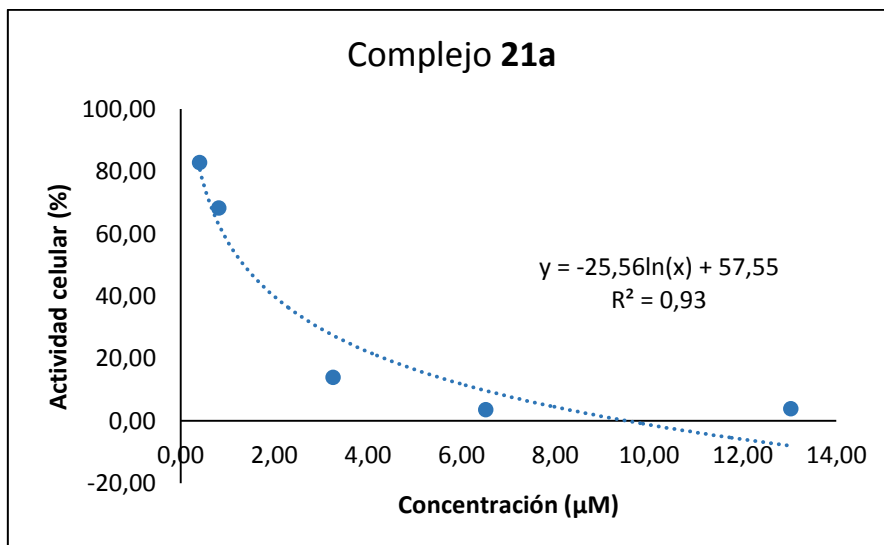
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
21a	0.0045	3.00	24.79
	0.0108	7.26	12.40
	0.0536	36.06	3.10
	0.0675	45.36	1.55
	0.0938	63.07	0.77
DMSO	0.1487		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
21a	0.0123	3.77	13.03
	0.0145	4.46	6.52
	0.0450	13.85	3.26
	0.2130	65.55	0.81
	0.2695	82.94	0.41
DMSO	0.3249		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
21a	0.0126	3.80	13.03
	0.0118	3.55	6.52
	0.0461	13.88	3.26
	0.2269	68.25	0.81
	0.2751	82.77	0.41
DMSO	0.3324		

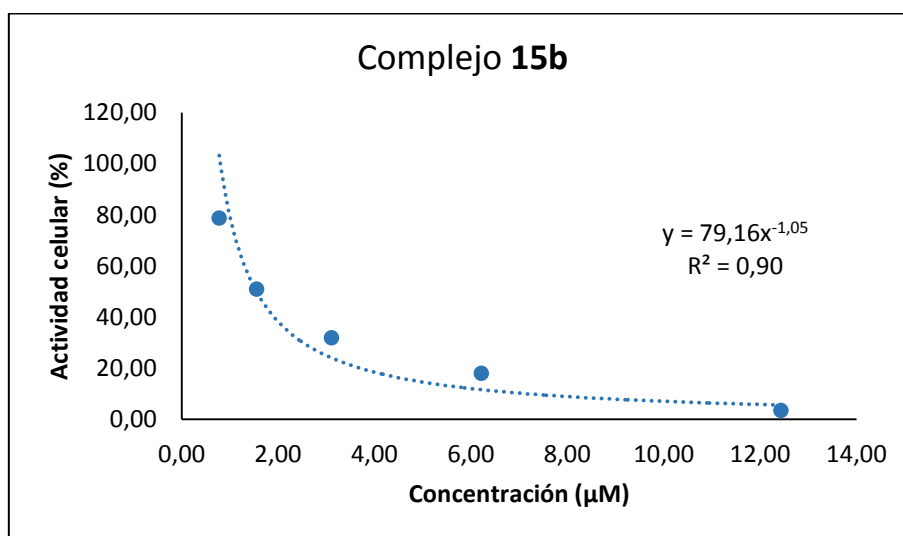


Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
1.39	1.35	0.04	0.03
1.31			Porcentaje desviación relativa (%)
1.34			2.2

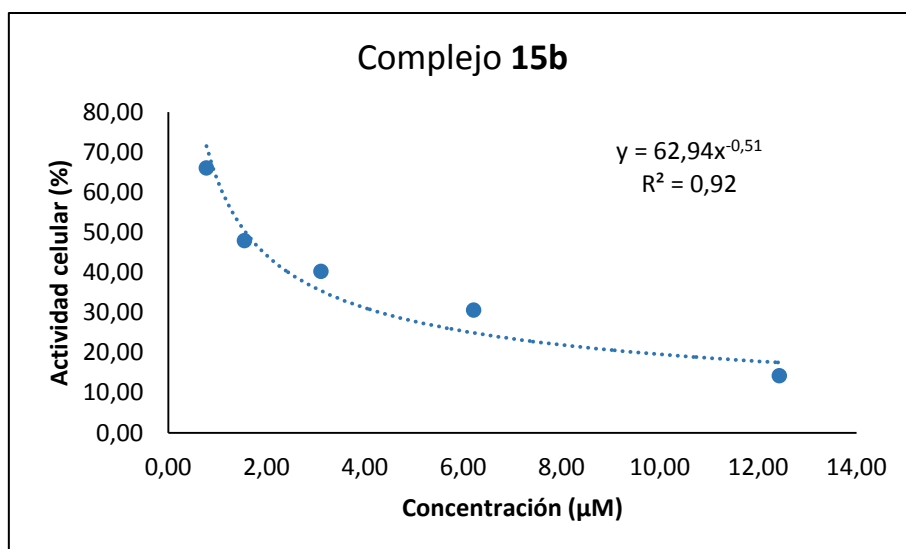
A.3.3. Células Linfocitos.

A.3.3.1. Complejo 15b

Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
15b	0.0076	3.44	12.43
	0.0399	18.01	6.22
	0.0706	31.90	3.11
	0.1126	50.88	1.55
	0.1744	78.77	0.78
DMSO	0.2214		



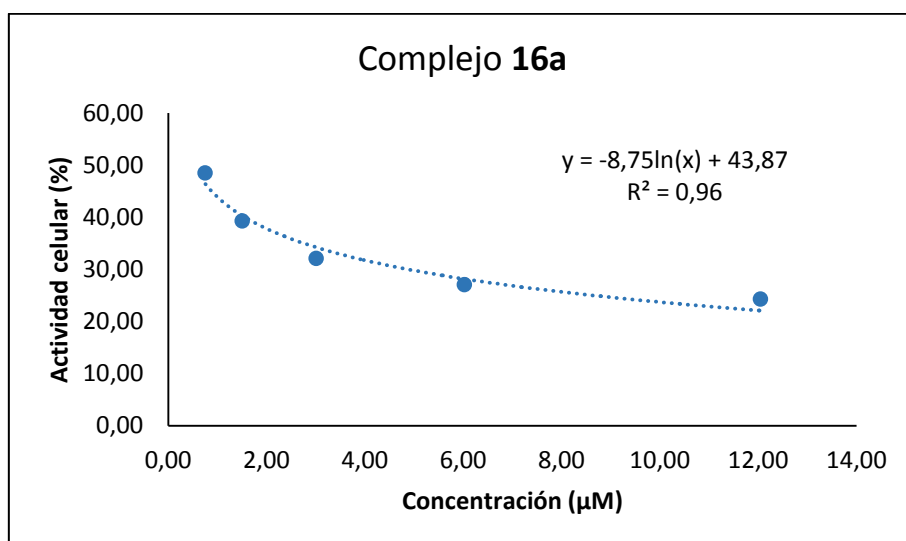
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
15b	0.0291	14.24	12.43
	0.0626	30.61	6.22
	0.0824	40.26	3.11
	0.0981	47.96	1.55
	0.1351	66.04	0.78
DMSO	0.2046		



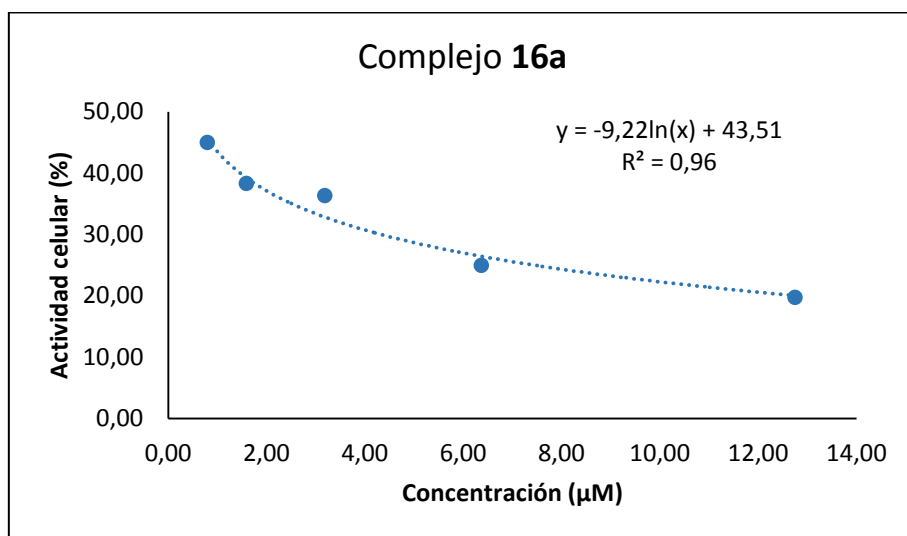
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
1.87	1.80	0.10	0.05
1.73			Porcentaje desviación relativa (%)
			3.0

A.3.3.2. Complejo 16a

Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
16a	0.0504	24.25	12.05
	0.0562	27.02	6.03
	0.0667	32.07	3.01
	0.0817	39.28	1.51
	0.1008	48.46	0.75
DMSO	0.2079		



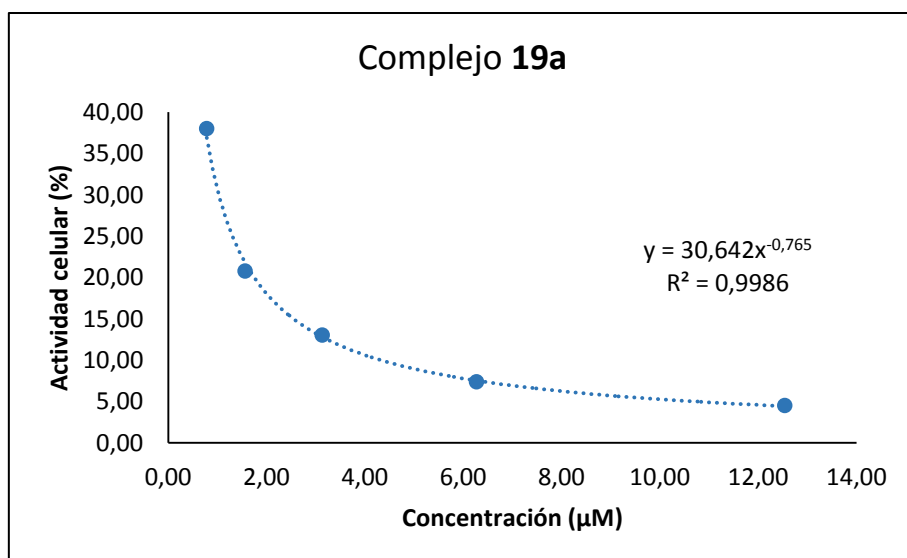
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
16a	0.0395	19.68	12.75
	0.0500	24.91	6.37
	0.0728	36.28	3.19
	0.0768	38.27	1.59
	0.0903	44.96	0.80
DMSO	0.2008		



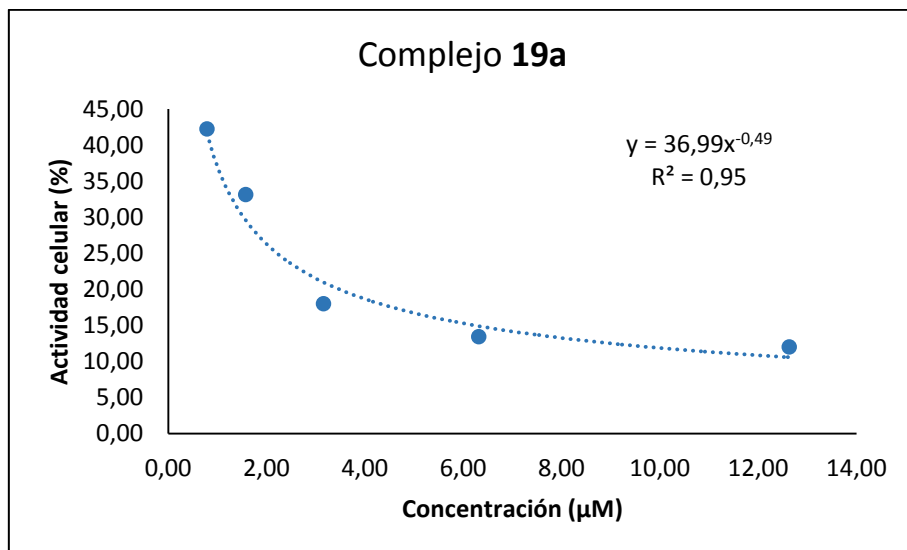
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
0.49	0.50	0.00	0.002
0.50			Porcentaje desviación relativa (%)
			0.5

A.3.3.3. Complejo 19a

Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
19a	0.0100	4.50	12.54
	0.0163	7.36	6.27
	0.0289	13.04	3.14
	0.0460	20.76	1.57
	0.0841	38.00	0.78
DMSO	0.2214		



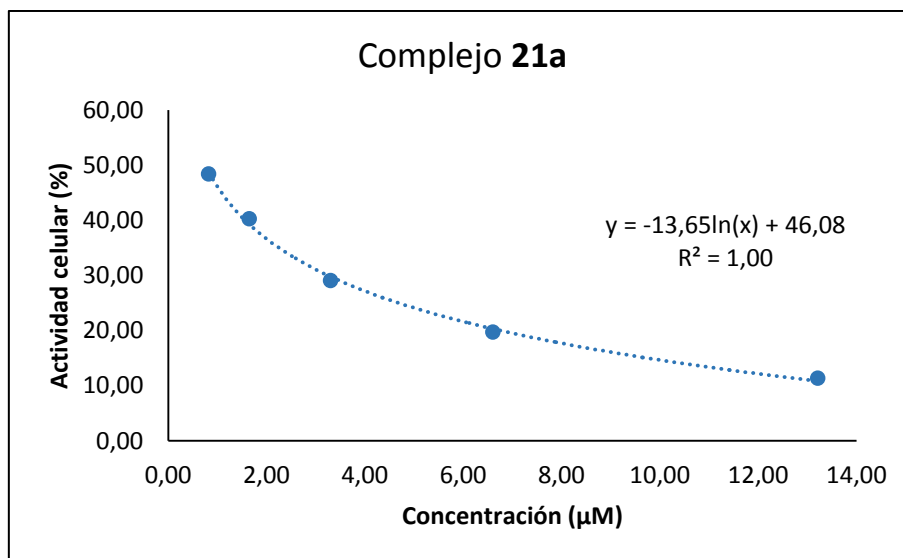
Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
19a	0.0249	11.99	12.63
	0.0279	13.43	6.32
	0.0374	18.00	3.16
	0.0689	33.15	1.58
	0.0878	42.21	0.79
DMSO	0.2079		



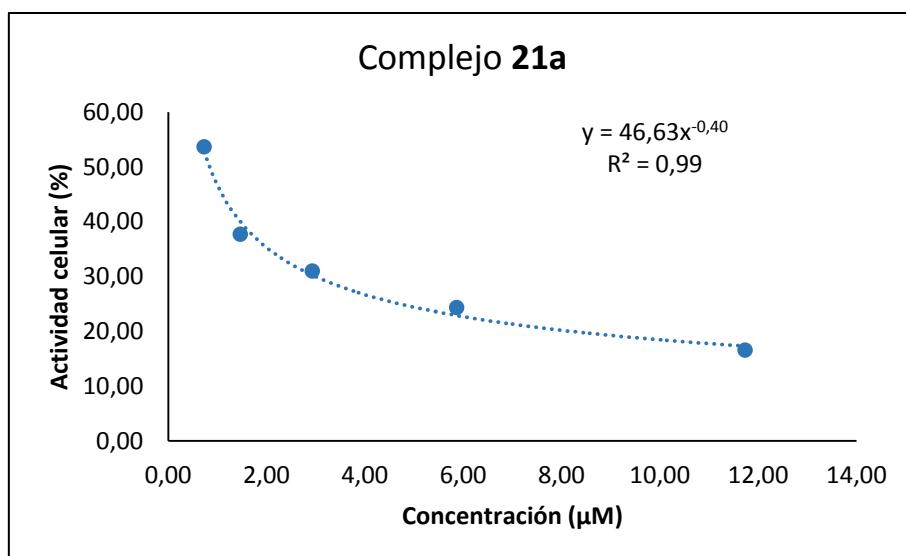
Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
0.53	0.54	0.01	0.02
0.54			Porcentaje desviación relativa (%)
			3.8

A.3.3.4. Complejo **21a**

Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
21a	0.0251	11.35	13.22
	0.0436	19.71	6.61
	0.0644	29.08	3.30
	0.0891	40.26	1.65
	0.1071	48.39	0.83
DMSO	0.2214		



Complejo	Absorbancia (550 nm)	Actividad celular %	Concentración (μM)
21a	0.0338	16.52	11.73
	0.0498	24.34	5.87
	0.0634	30.98	2.93
	0.0771	37.70	1.47
	0.1098	53.66	0.73
DMSO	0.2046		



Concentración 50% actividad celular (μM)	Concentración promedio (μM)	Desviación estándar (μM)	Desviación estándar relativa (μM)
0.75	0.75	0.01	0.01
0.74			Porcentaje desviación relativa (%)
			0.9

A.4. Ensayos de muerte celular

En este apartado se recopilan los histogramas generados en los experimentos de muerte celular con las células Jurkat, y linfocitos. Todos histogramas se dividen en 4 cuadrantes donde cada punto representa una célula. Cada cuadrante representa un estado de las células como se ve en la figura A.4.1, y el porcentaje de células en cada cuadrante esta anotado en la esquina de cada uno de ellos.

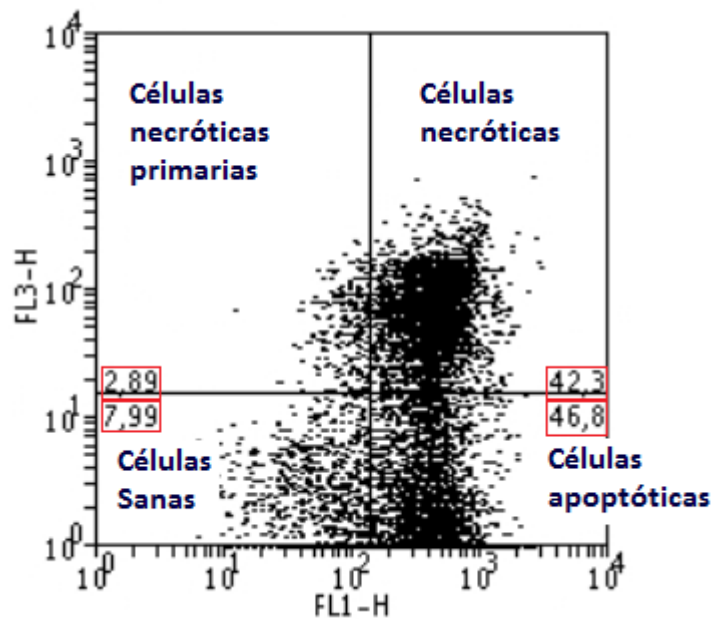


Figura A.4.1. Ejemplo de un histograma resultado de un ensayo de muerte celular

A.4.1. Ensayo con células Jurkat a diferente concentración.

En este ensayo se han utilizado tres concentraciones diferentes de cada uno de los complejos, 1 μM , 0.5 μM , y 0.25 μM con las células Jurkat. Se han realizado dos experimentos independientes con cada complejo.

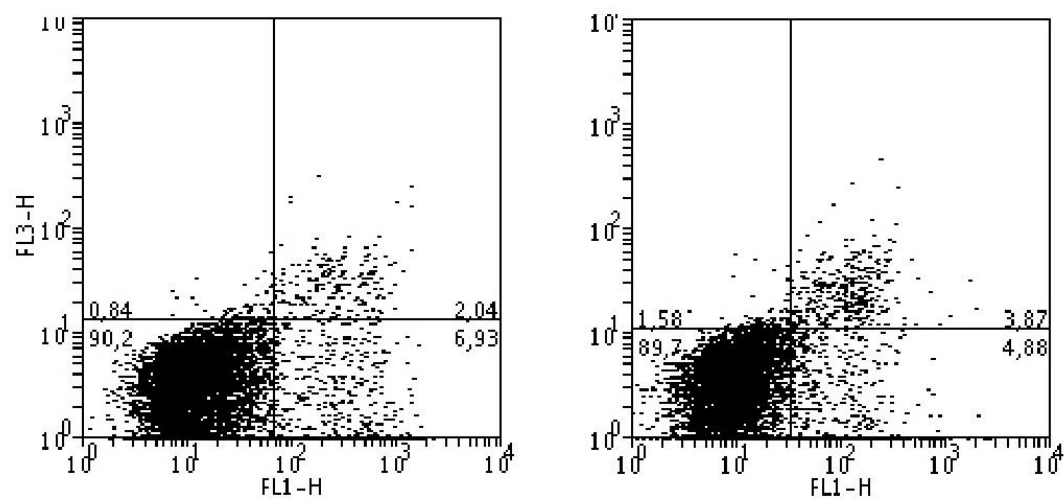


Figura A.4.1.1. Histograma de las células en presencia de disolvente.

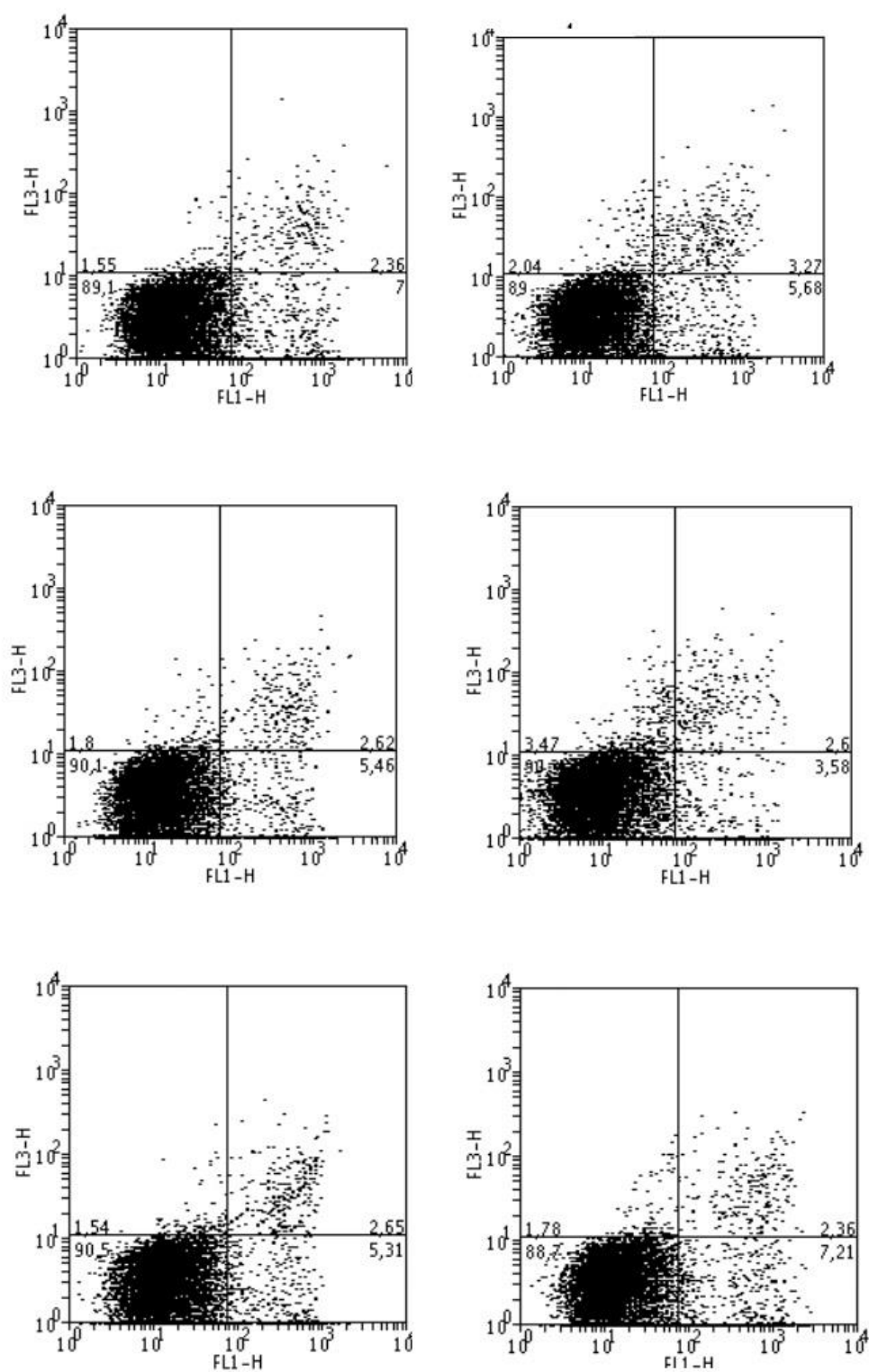


Figura A.4.1.2. Histograma de las células con el complejo **2d** (orden decreciente de concentración de arriba abajo).

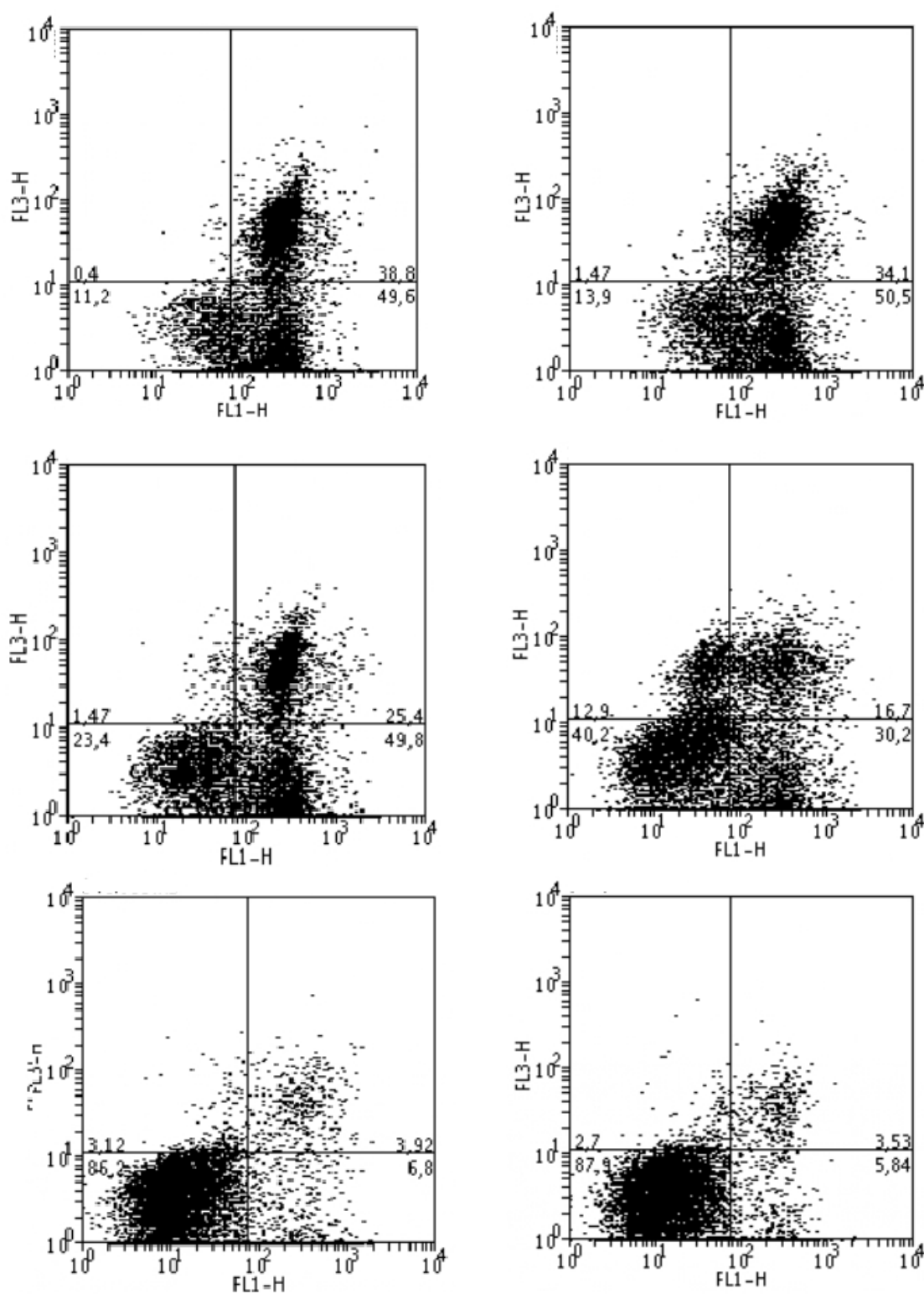


Figura A.4.1.3. Histograma de las células con el complejo **15b**. (orden decreciente de concentración de arriba abajo).

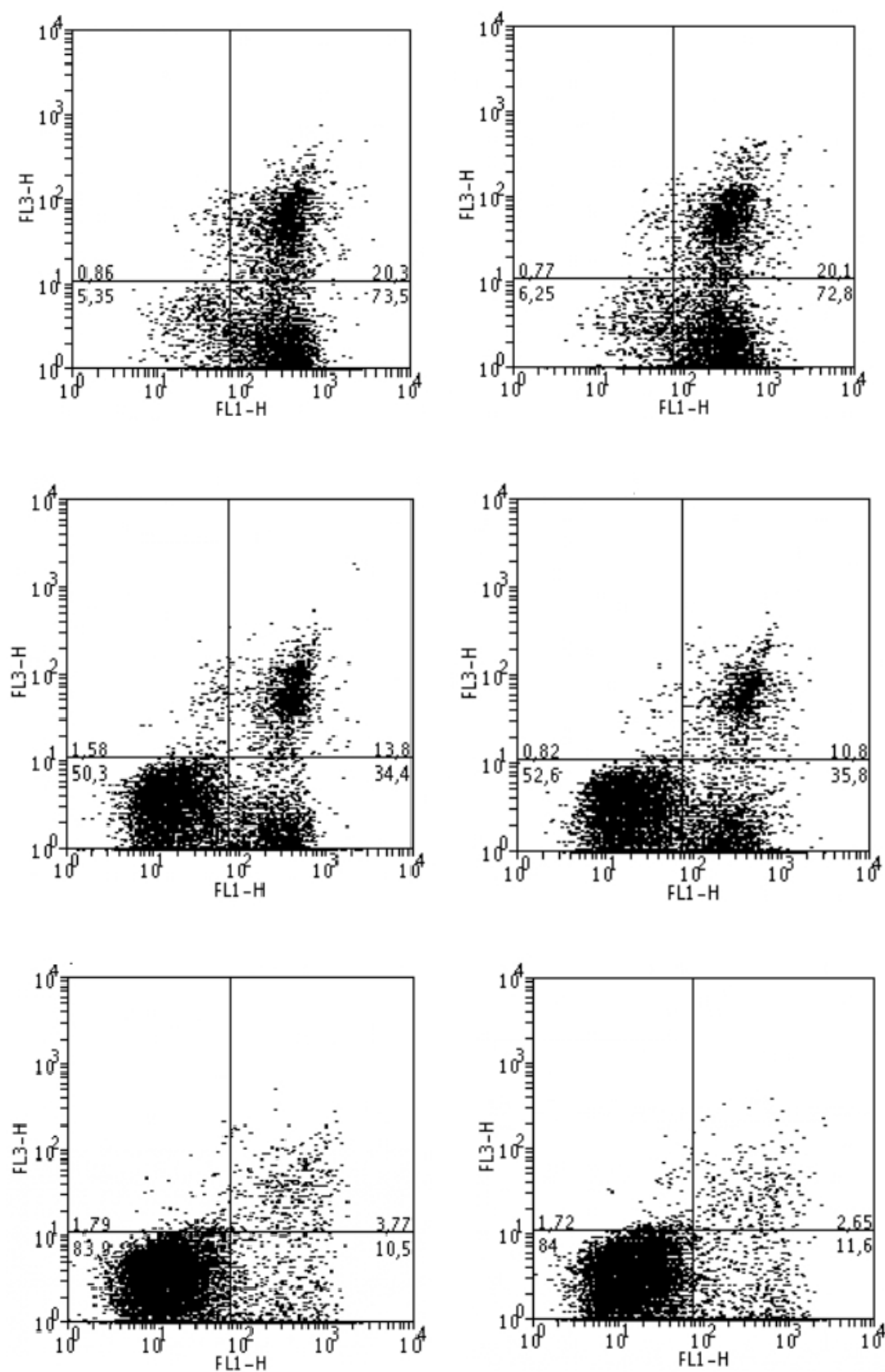


Figura A.4.1.3. Histograma de las células con el complejo 16a. (orden decreciente de concentración de arriba abajo).

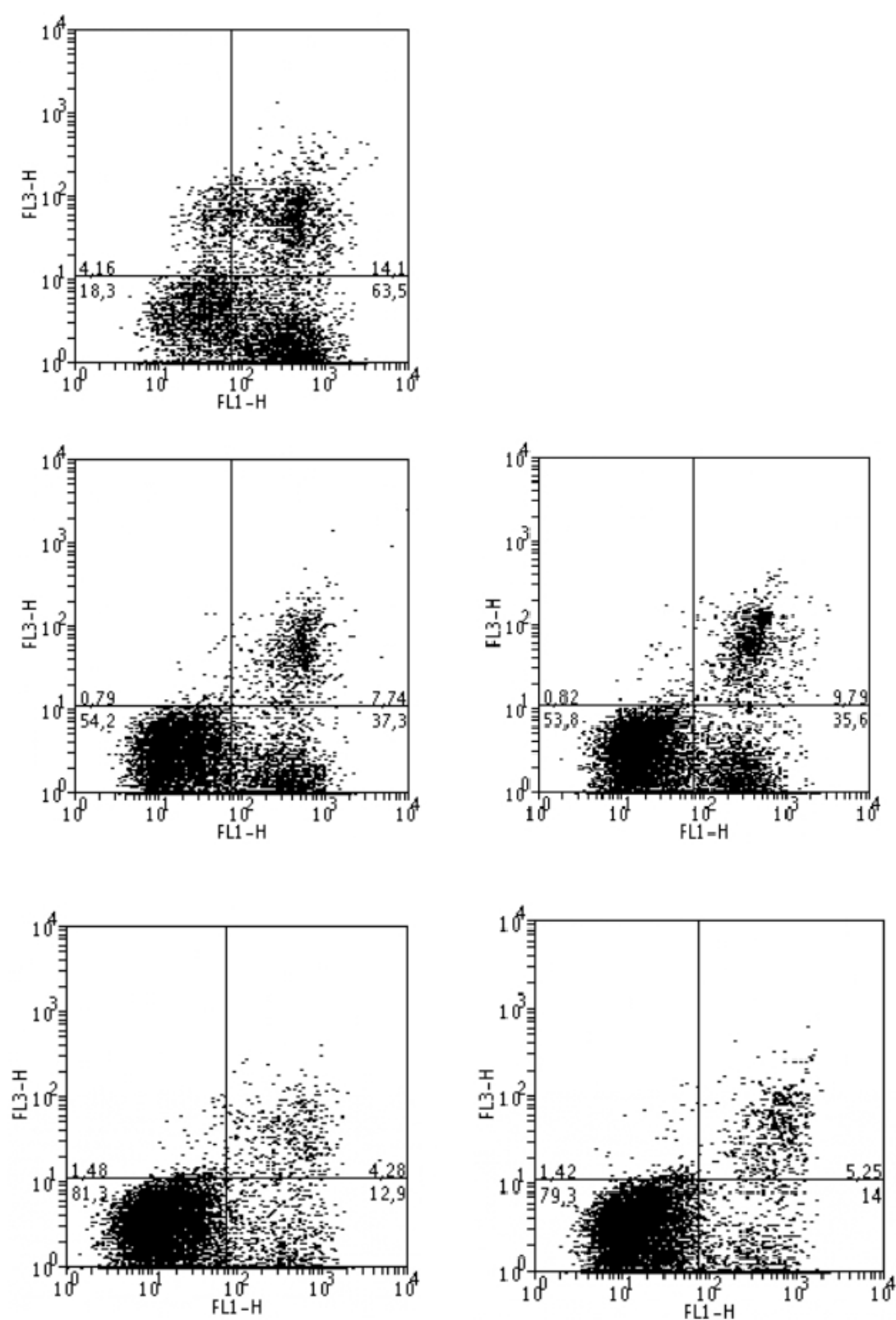


Figura A.4.1.4. Histograma de las células con el complejo **17b**. (orden decreciente de concentración de arriba abajo).

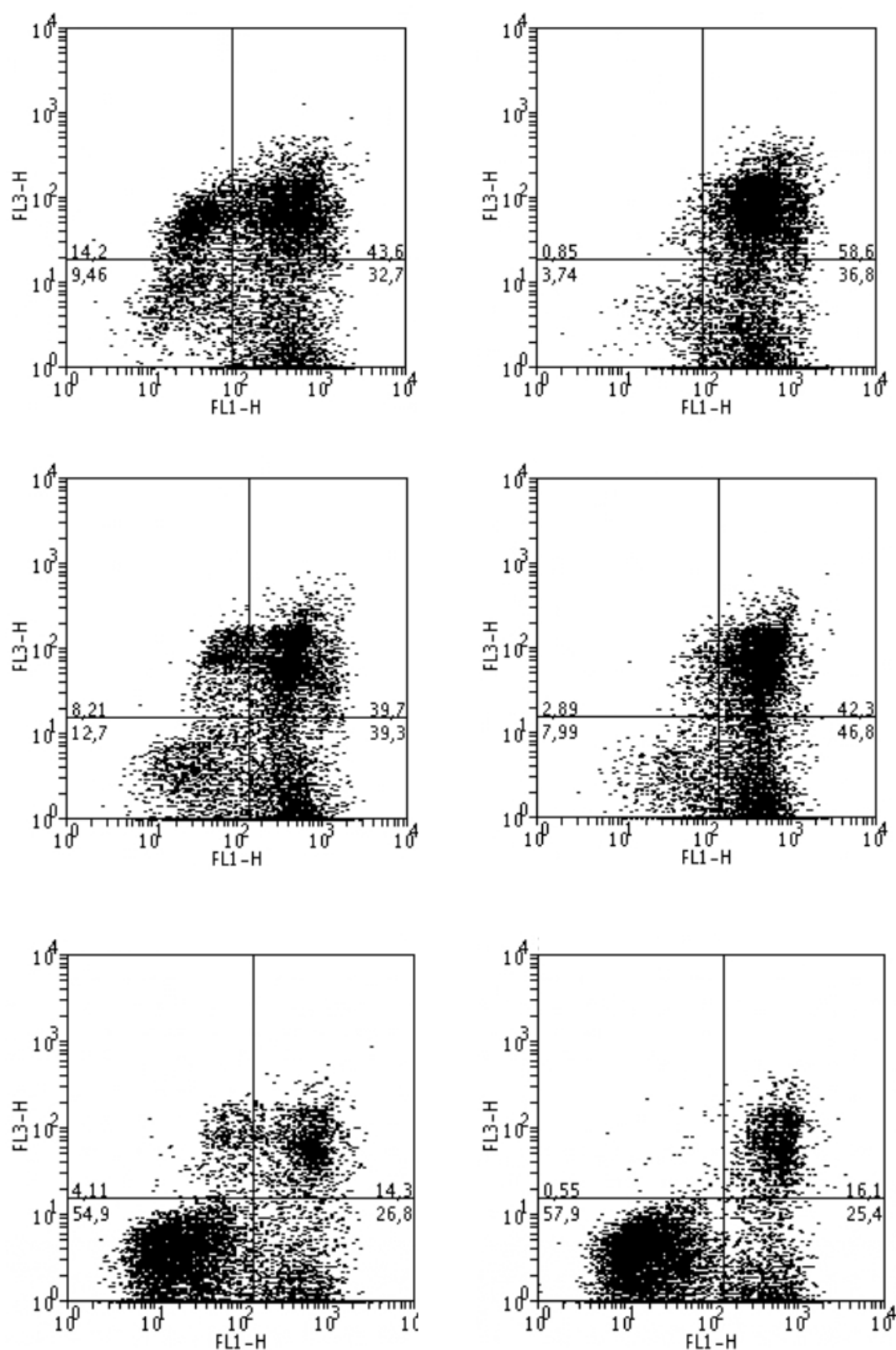


Figura A.4.1.5. Histograma de las células con el complejo **19a**. (orden decreciente de concentración de arriba abajo).

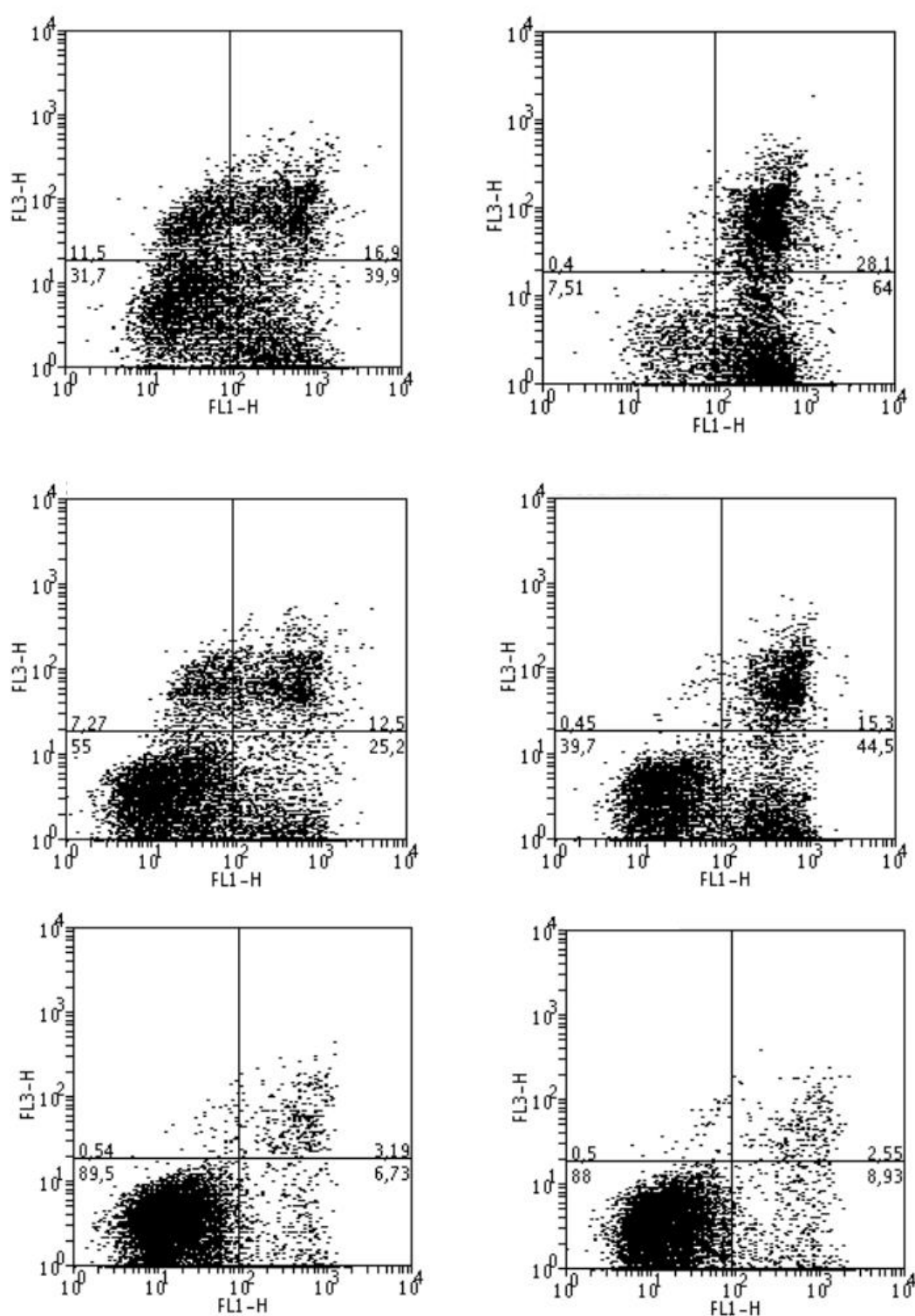


Figura A.4.1.6. Histograma de las células con el complejo 21a. (orden decreciente de concentración de arriba abajo).

A.4.2. Ensayo con células Jurkat a concentración fija. Determinación del mecanismo de muerte celular con el inhibidor z-VADfmk.

En este ensayo se ha utilizado una concentración fija 0.5 μM para los complejos **15b**, **16a**, **17b**, y **21a**, mientras que para el complejo **19a** la concentración ha sido 0.25 μM . Con todos los complejos se han realizado tres experimentos independientes con cada complejo, en ausencia y presencia del inhibidor z-VADfmk.

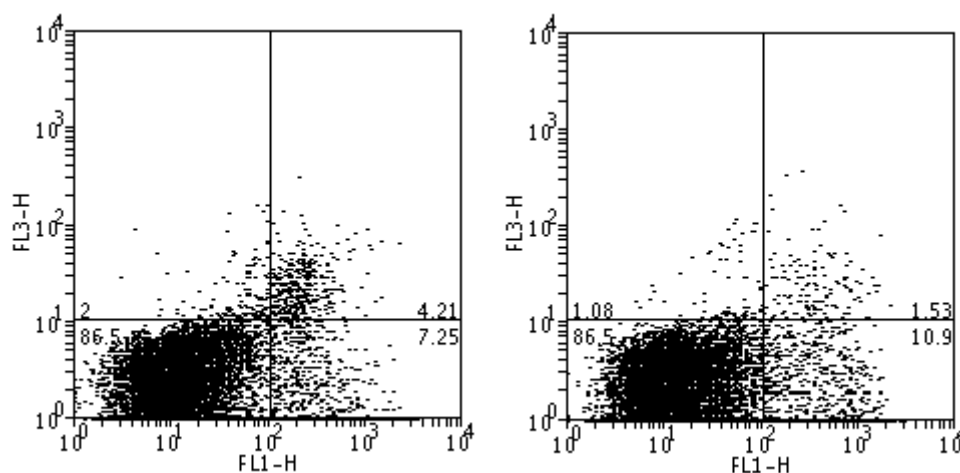


Figura A.4.2.1. Histograma de las células en presencia de disolvente (exp. 1.).

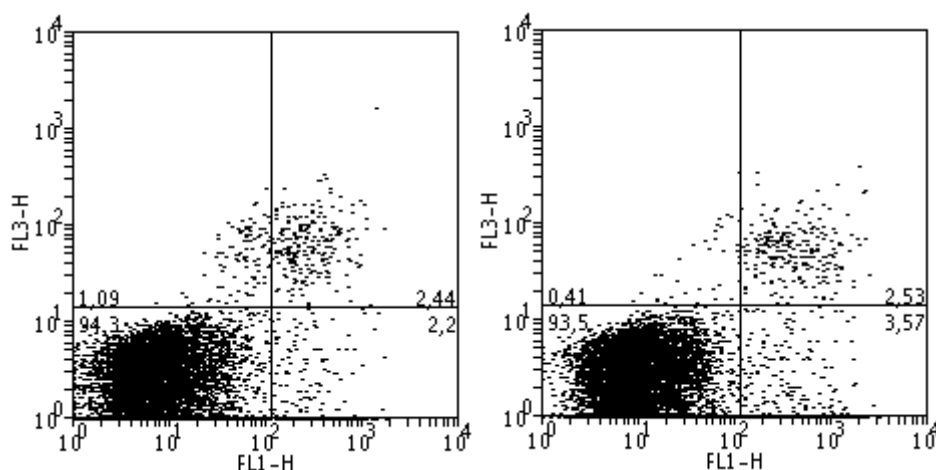


Figura A.4.2.2. Histograma de las células en presencia de disolvente (exp. 2.).

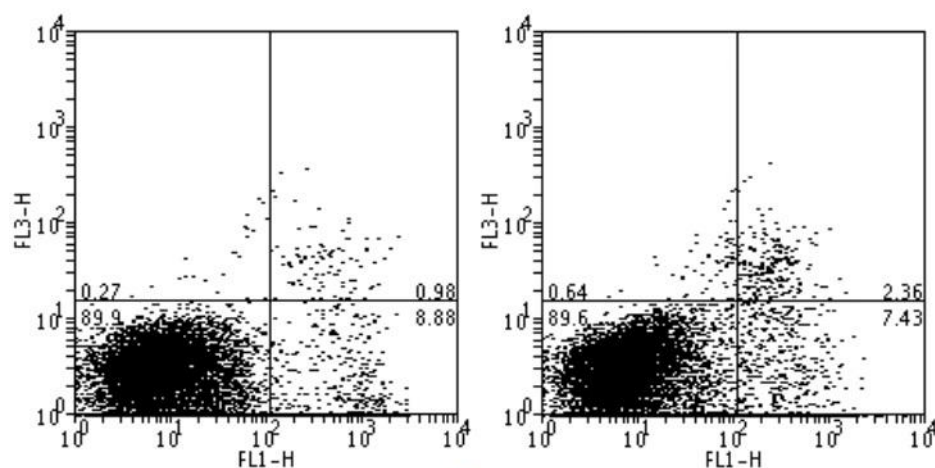


Figura A.4.2.3. Histograma de las células en presencia de disolvente (exp. 3.).

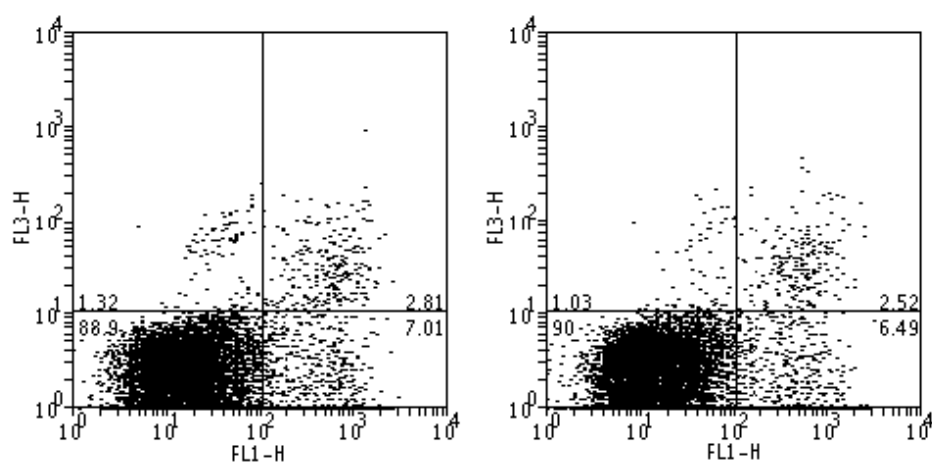


Figura A.4.2.4. Histograma de las células en presencia de z-VAD en presencia de disolvente (exp. 1.).

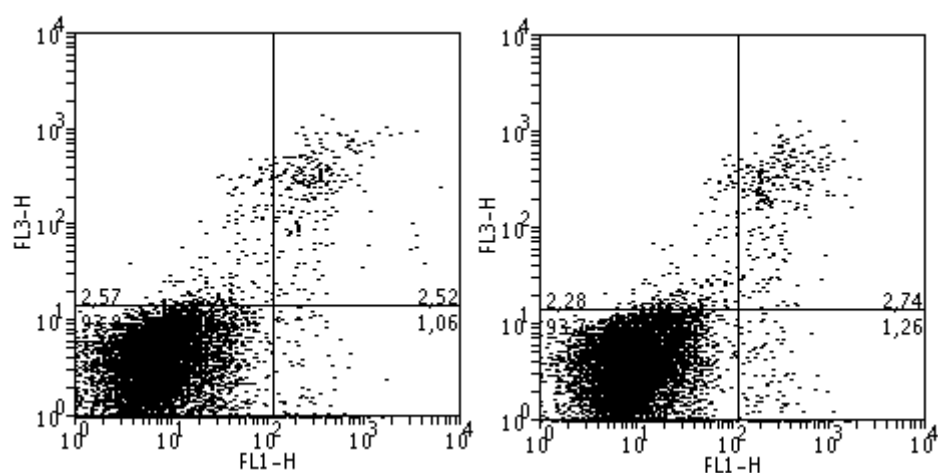


Figura A.4.2.5. Histograma de las células en presencia de z-VAD en presencia de disolvente (exp. 2.).

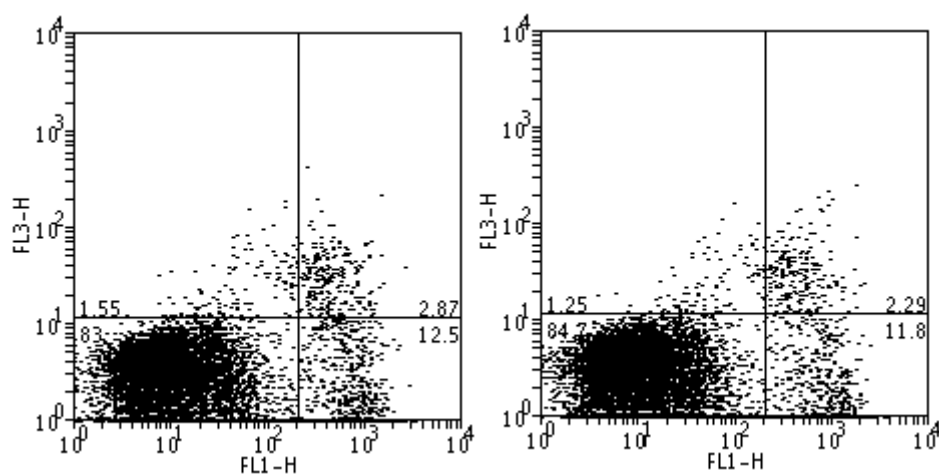


Figura A.4.2.6. Histograma de las células en presencia de z-VAD en presencia de disolvente (exp. 3.).

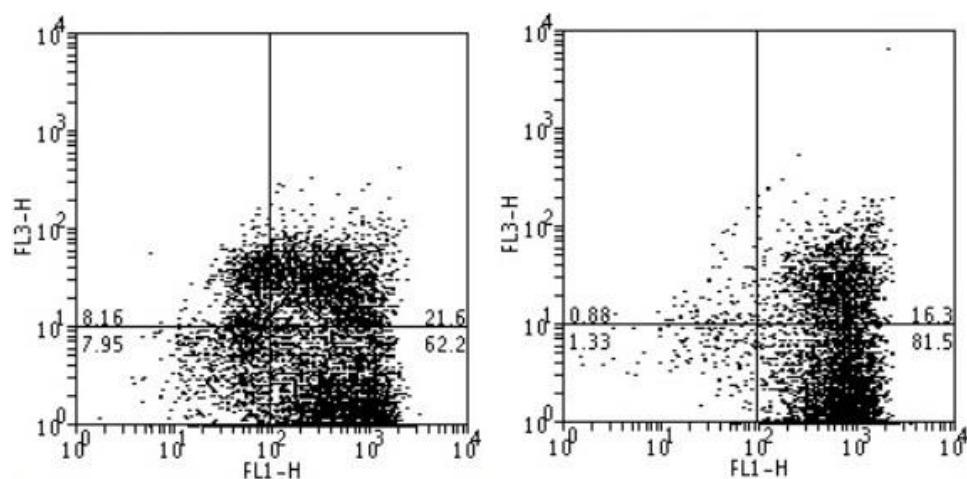


Figura A.4.2.7. Histograma de las células con el complejo 15b (exp. 1.).

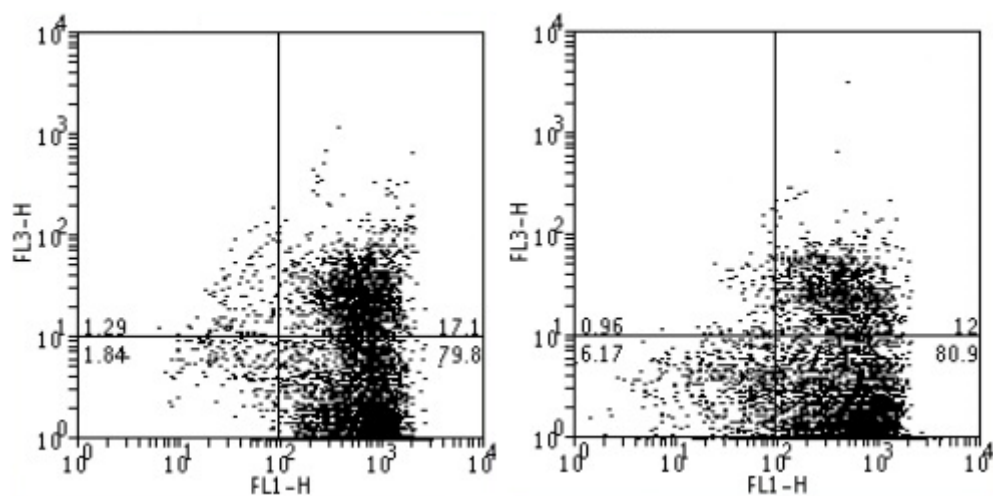


Figura A.4.2.8. Histograma de las células con el complejo 15b (exp. 2.).

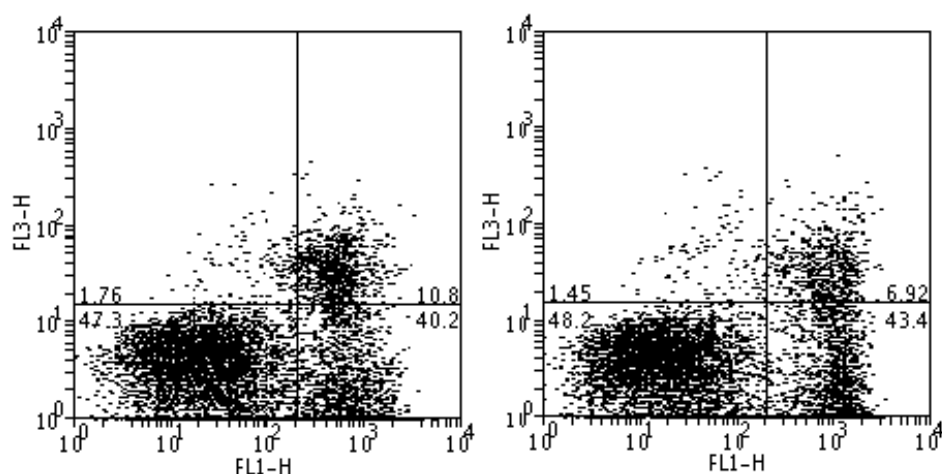


Figura A.4.2.9. Histograma de las células con el complejo **15b** (exp. 3.).

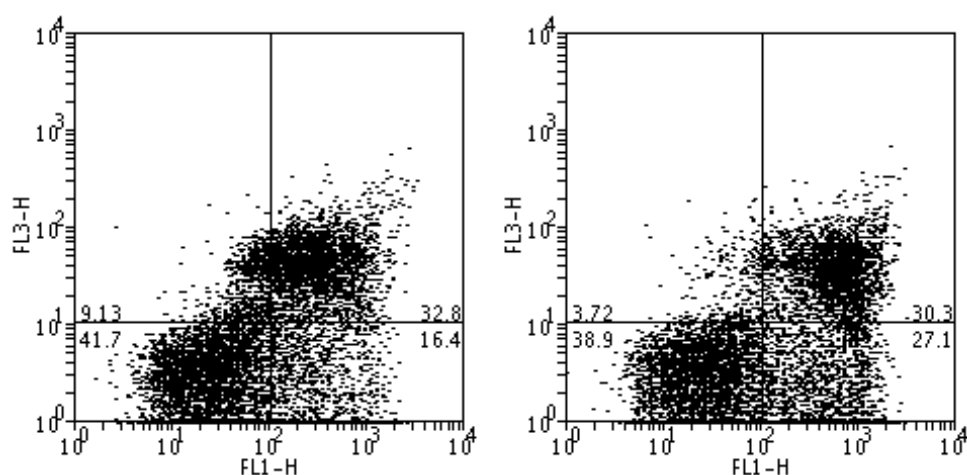


Figura A.4.2.10. Histograma de las células en presencia de z-VAD con el complejo **15b** (exp. 1.).

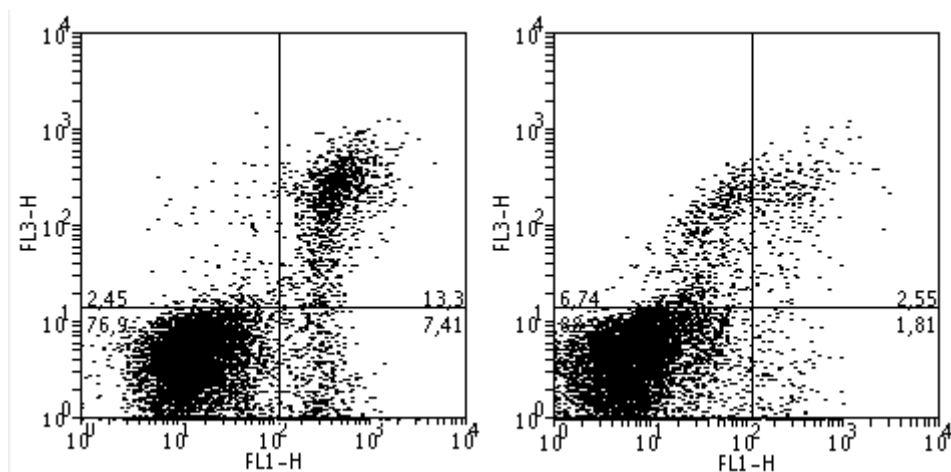


Figura A.4.2.11. Histograma de las células en presencia de z-VAD con el complejo **15b** (exp. 2.).

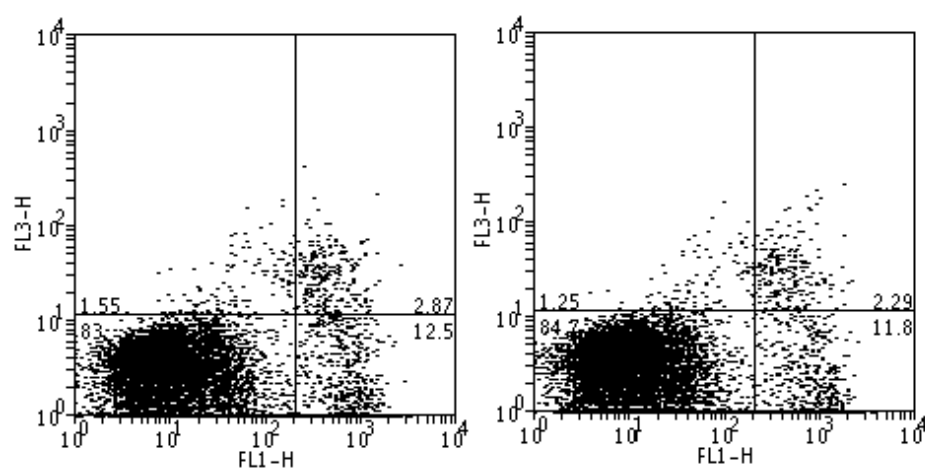


Figura A.4.2.12. Histograma de las células en presencia de z-VAD con el complejo **15b** (exp. 3.).

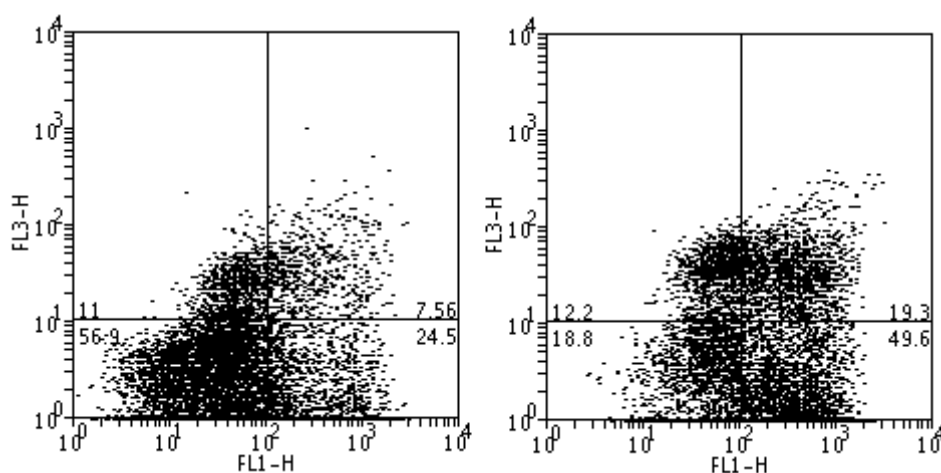


Figura A.4.2.13. Histograma de las células con el complejo **16a** (exp. 1.).

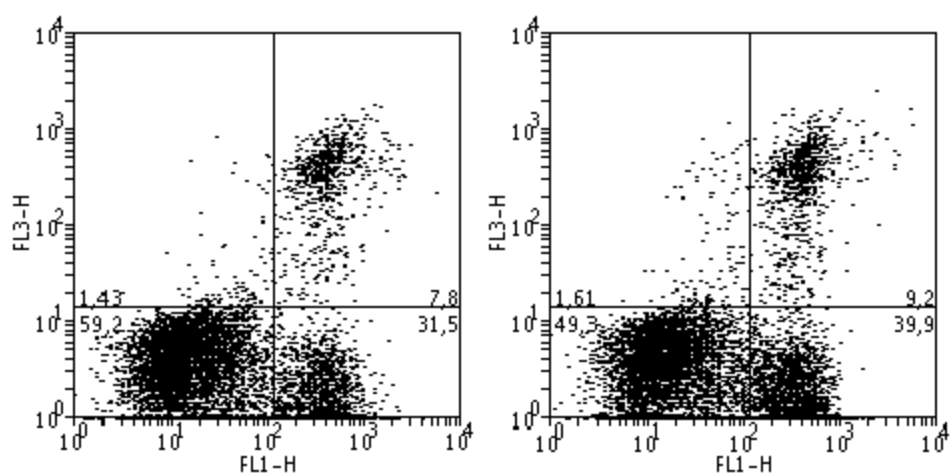


Figura A.4.2.14. Histograma de las células con el complejo **16a** (exp. 2.).

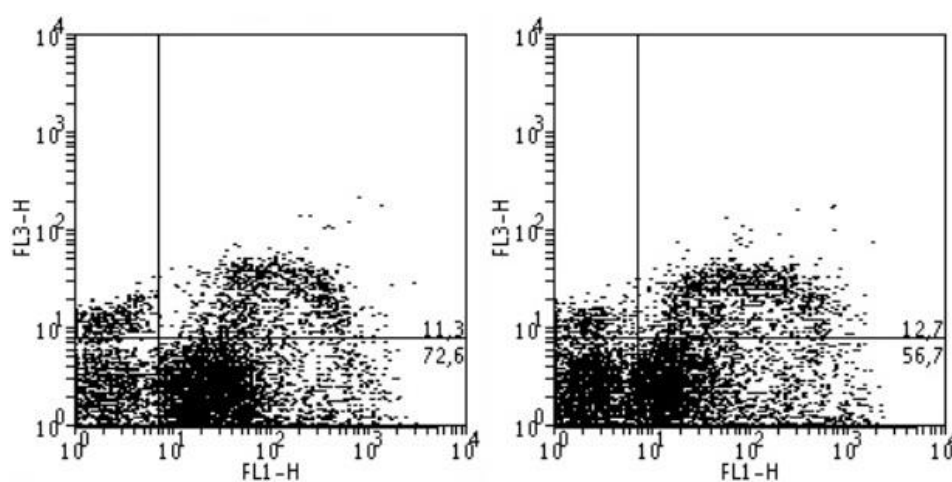


Figura A.4.2.15. Histograma de las células con el complejo 16a (exp. 3.).

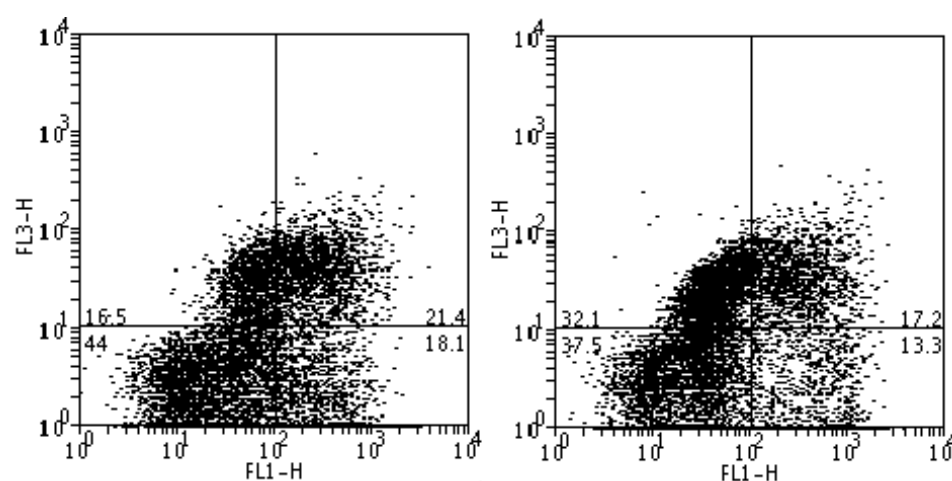


Figura A.4.2.16. Histograma de las células en presencia de z-VAD con el complejo 16a (exp. 1.).

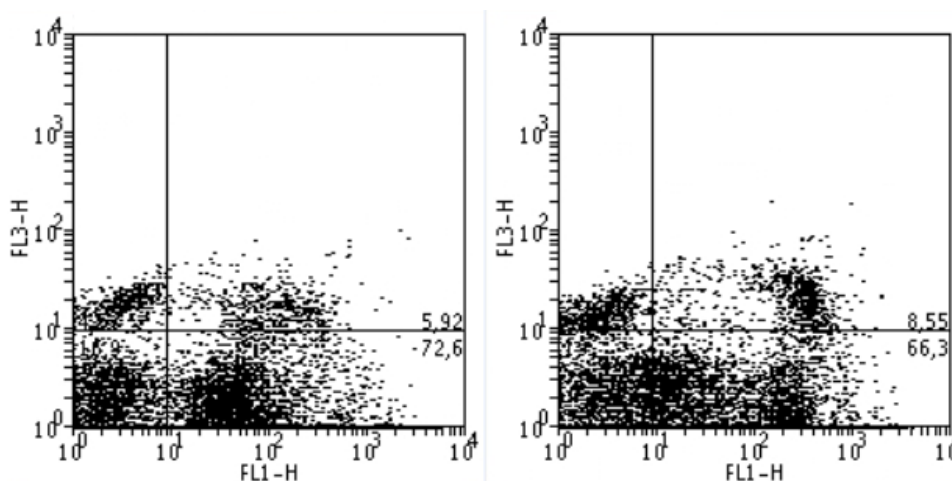


Figura A.4.2.17. Histograma de las células en presencia de z-VAD con el complejo 16a (exp. 2.).

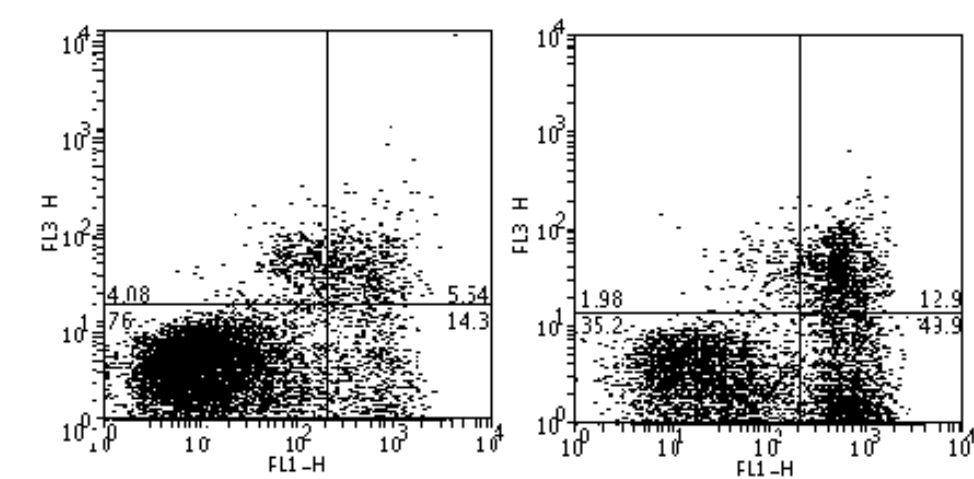


Figura A.4.2.18. Histograma de las células en presencia de z-VAD con el complejo **16a** (exp. 3.).

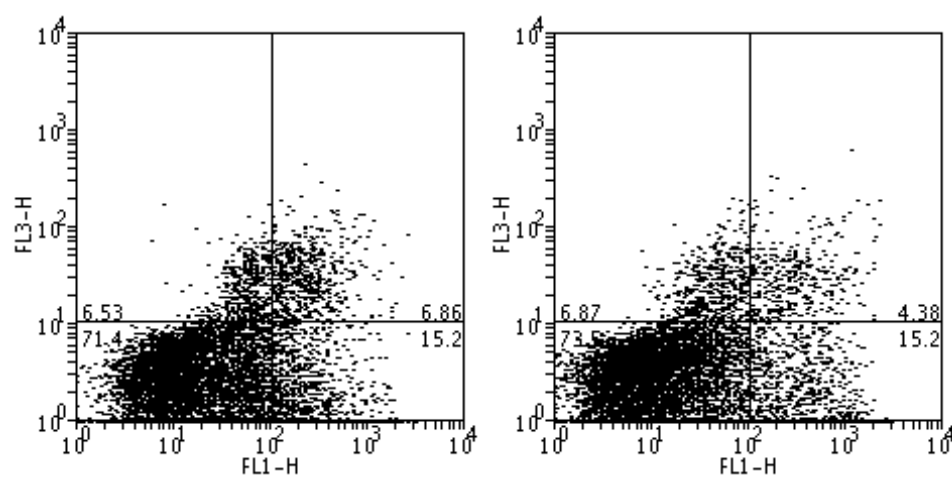


Figura A.4.2.19. Histograma de las células con el complejo **17b** (exp. 1.).

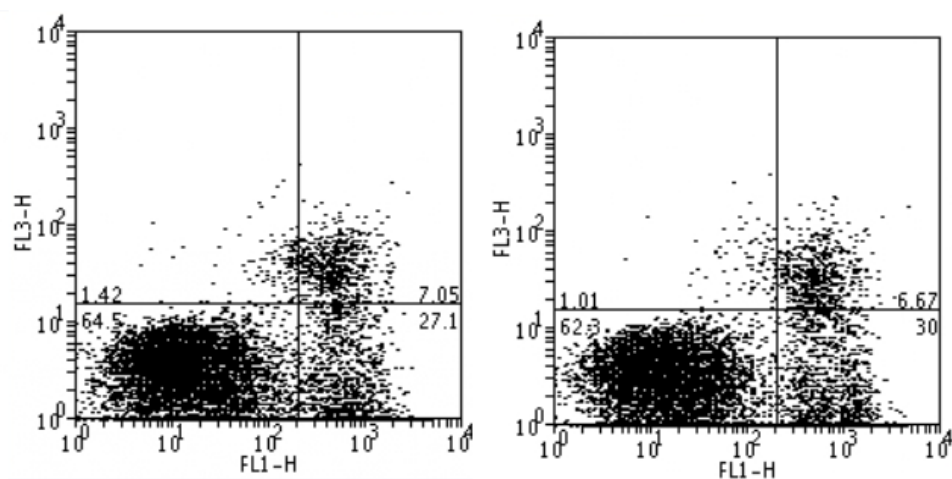


Figura A.4.2.20. Histograma de las células con el complejo **17b** (exp. 2.).

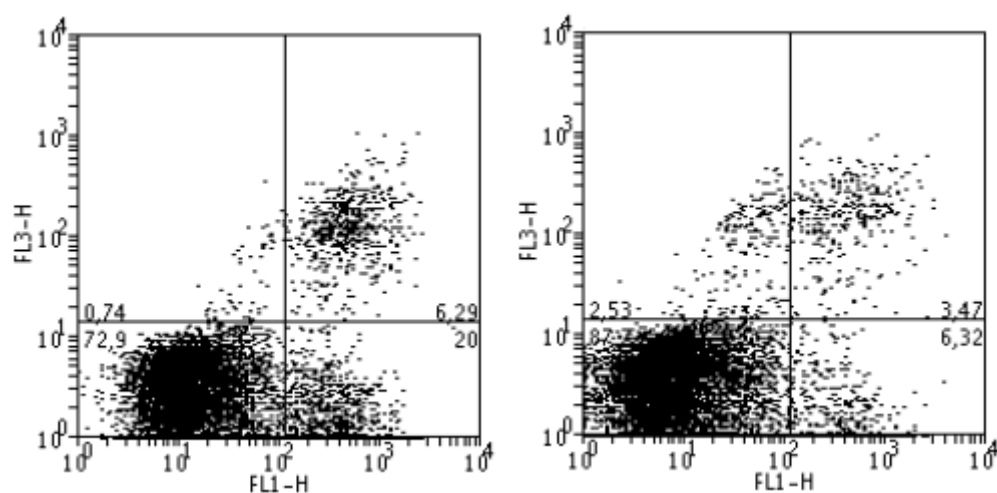


Figura A.4.2.21. Histograma de las células con el complejo **17b** (exp. 3.).

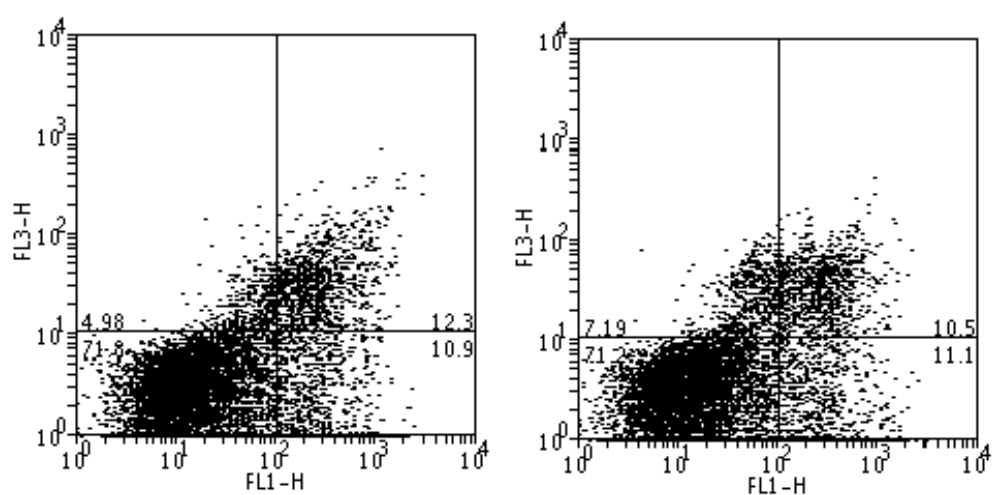


Figura A.4.2.22. Histograma de las células en presencia de z-VAD con el complejo **17b** (exp. 1.).

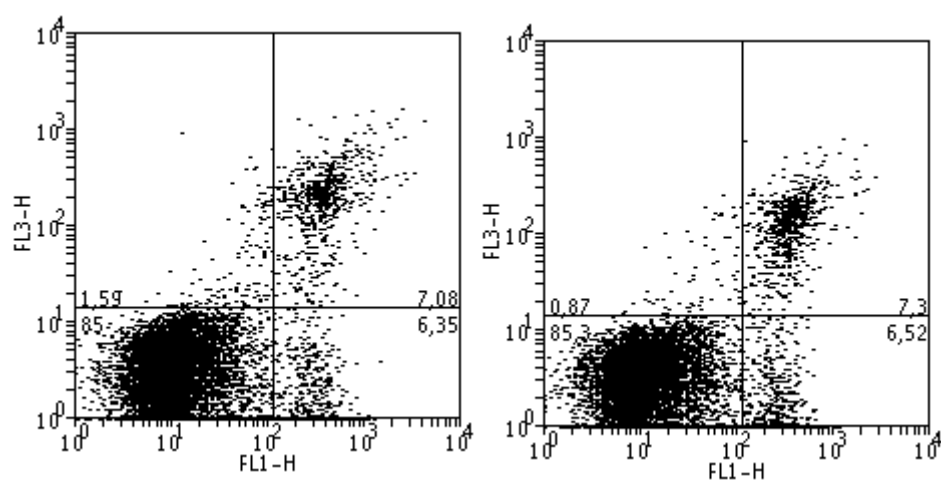


Figura A.4.2.23. Histograma de las células en presencia de z-VAD con el complejo **17b** (exp. 2.).

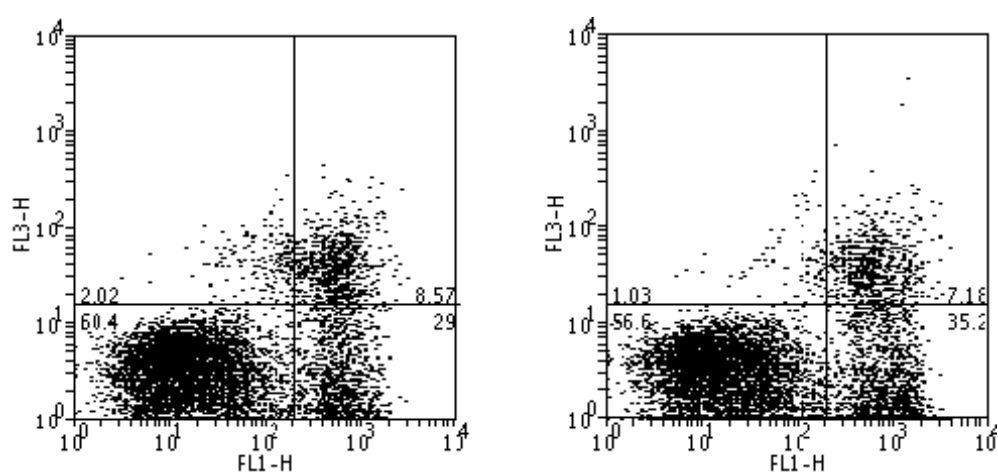


Figura A.4.2.24. Histograma de las células en presencia de z-VAD con el complejo **17b** (exp. 3.).

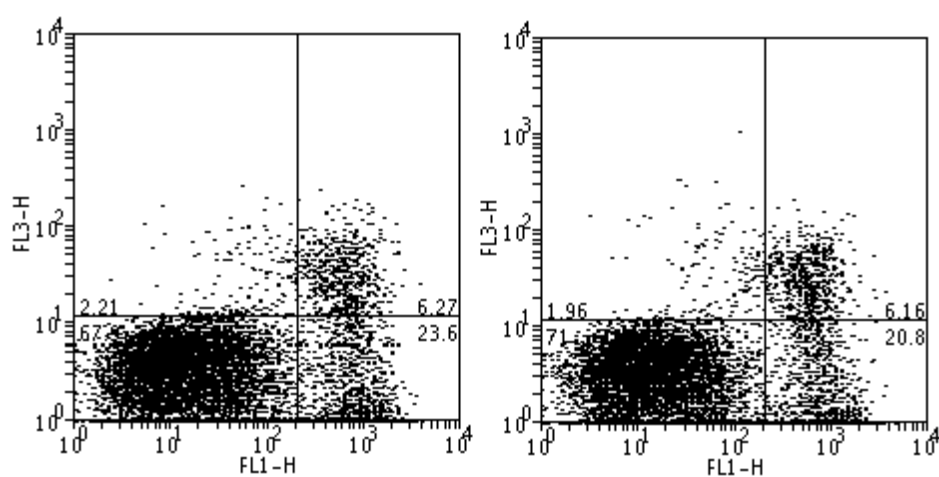


Figura A.4.2.25. Histograma de las células con el complejo **19a** (exp. 1.).

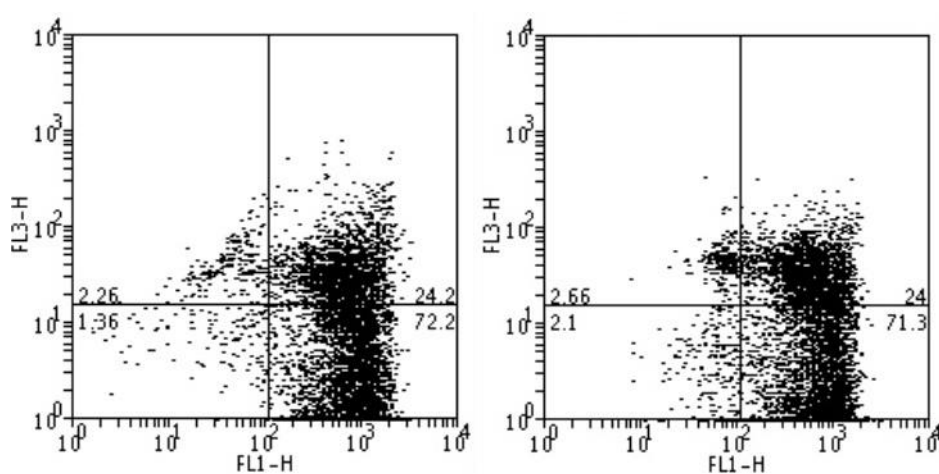


Figura A.4.2.26. Histograma de las células con el complejo **19a** (exp. 2.).

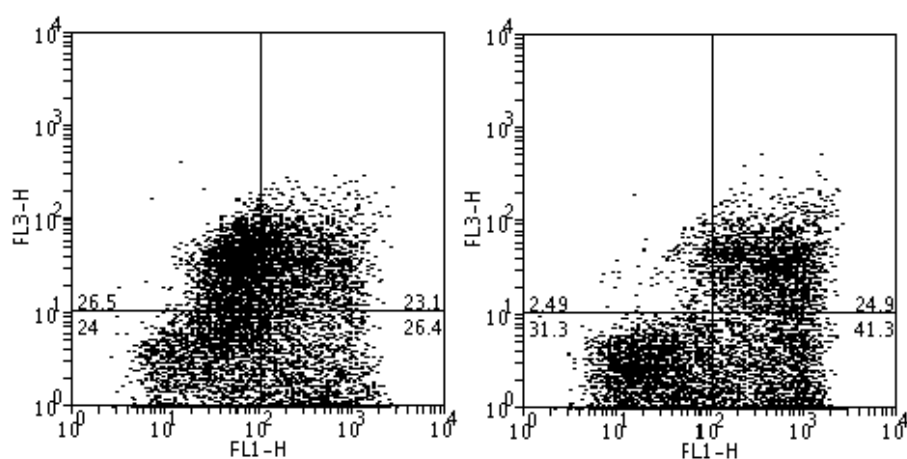


Figura A.4.2.27. Histograma de las células con el complejo **19a** (exp. 3.).

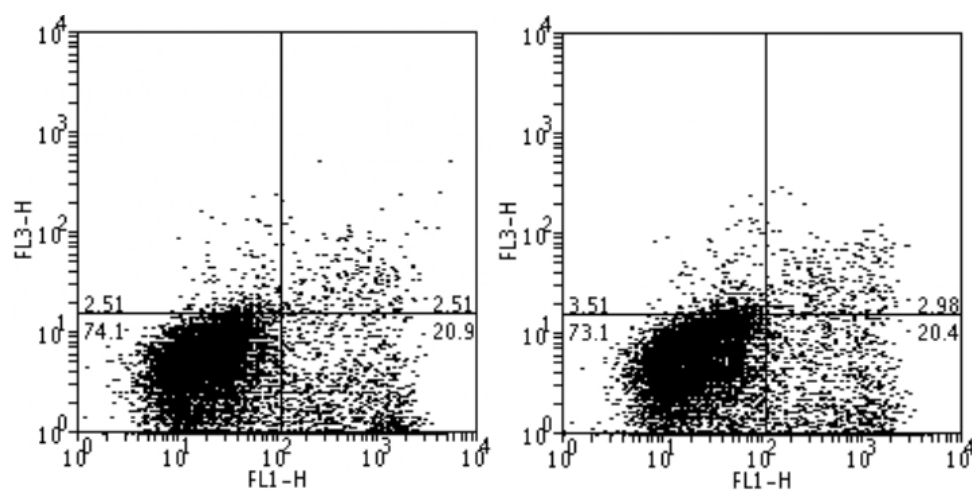


Figura A.4.2.28. Histograma de las células en presencia de z-VAD con el complejo **19a** (exp. 1.).

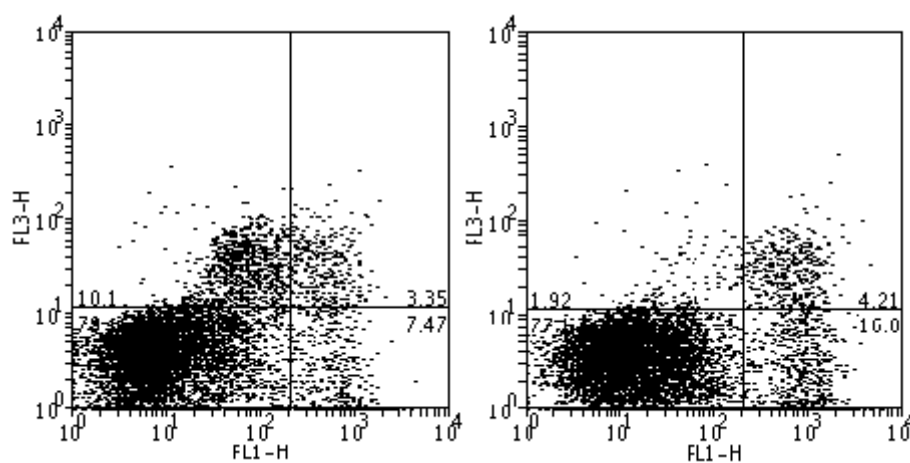


Figura A.4.2.29. Histograma de las células en presencia de z-VAD con el complejo **19a** (exp. 2.).

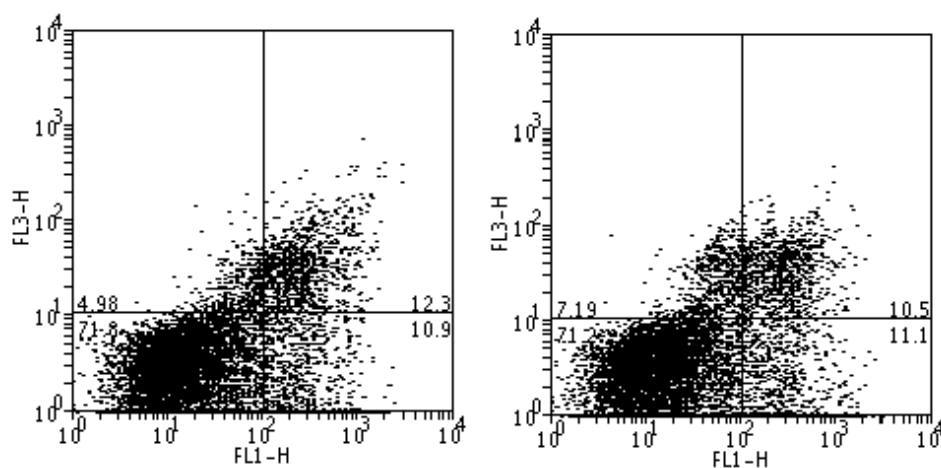


Figura A.4.2.30. Histograma de las células en presencia de z-VAD con el complejo **19a** (exp. 3.).

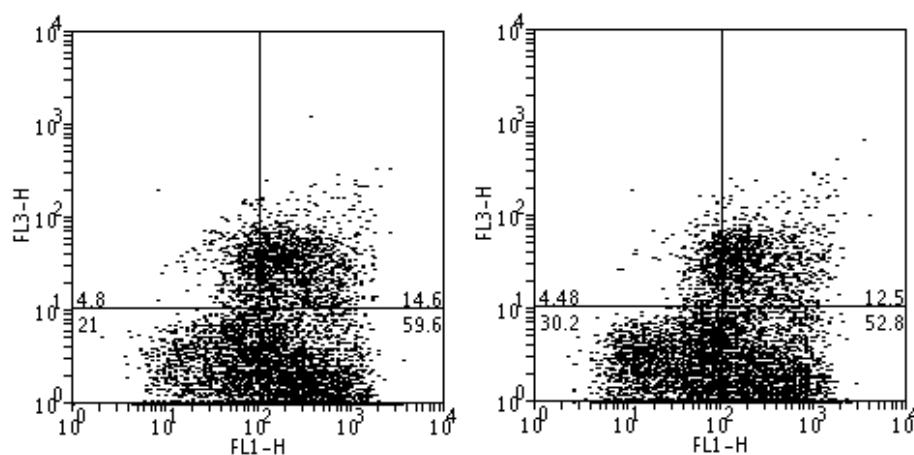


Figura A.4.2.31. Histograma de las células con el complejo **21a** (exp. 1.).

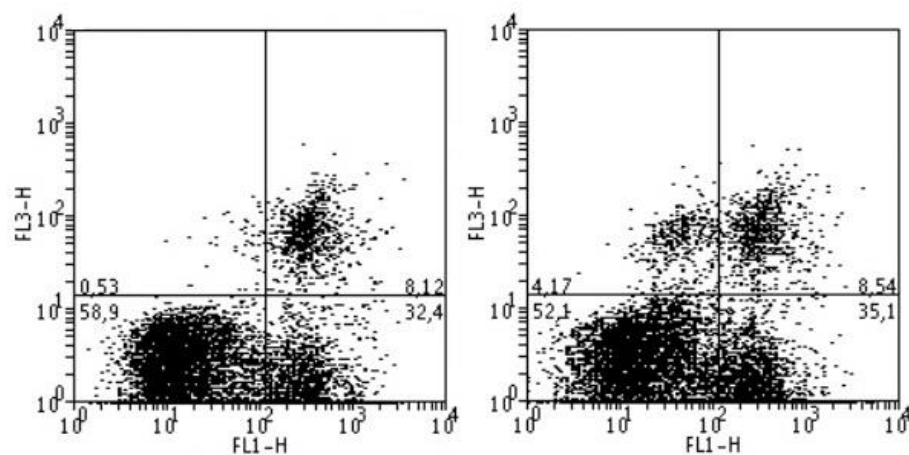


Figura A.4.2.32. Histograma de las células con el complejo **21a** (exp. 2.).

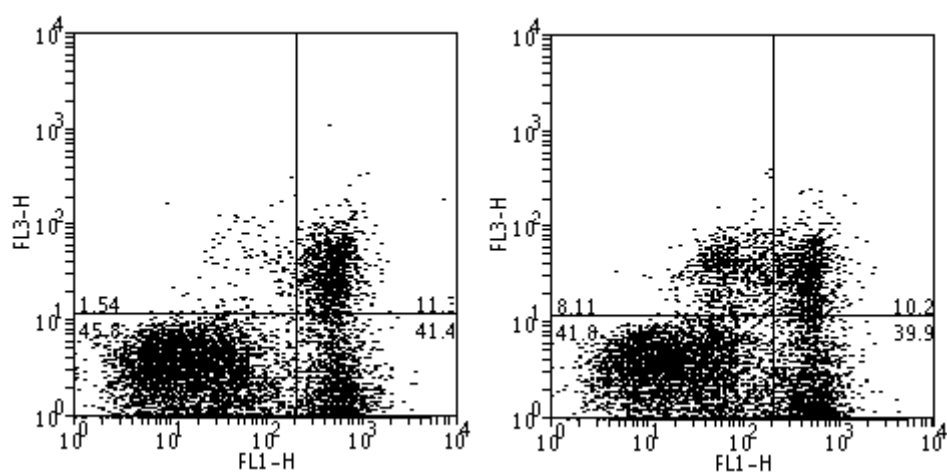


Figura A.4.2.33. Histograma de las células con el complejo **21a** (exp. 3.).

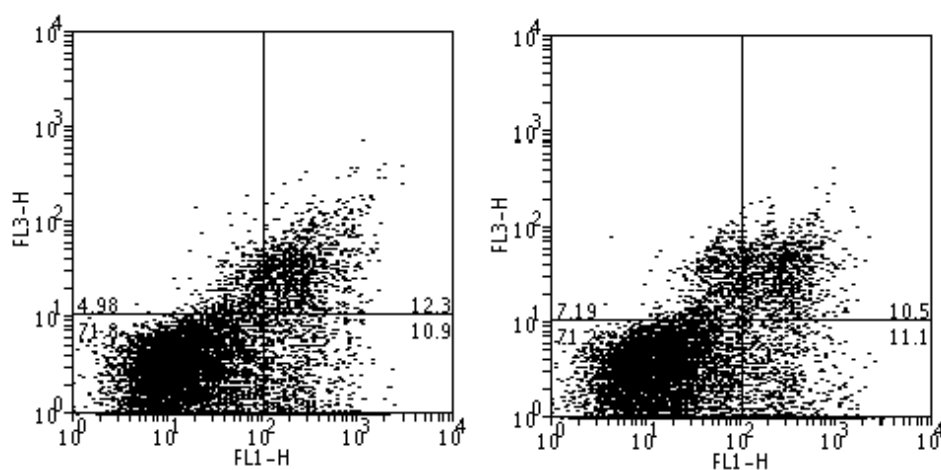


Figura A.4.2.34. Histograma de las células en presencia de z-VAD con el complejo **21a** (exp. 1.).

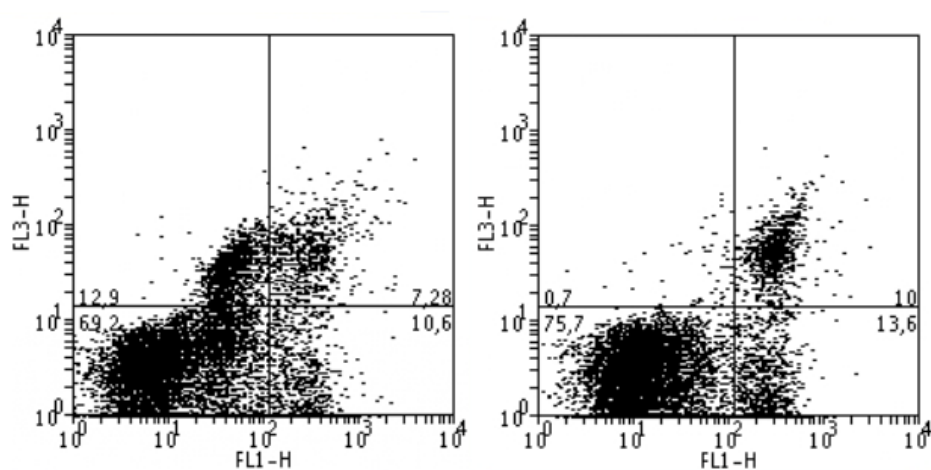


Figura A.4.2.35. Histograma de las células en presencia de z-VAD con el complejo **21a** (exp. 2.).

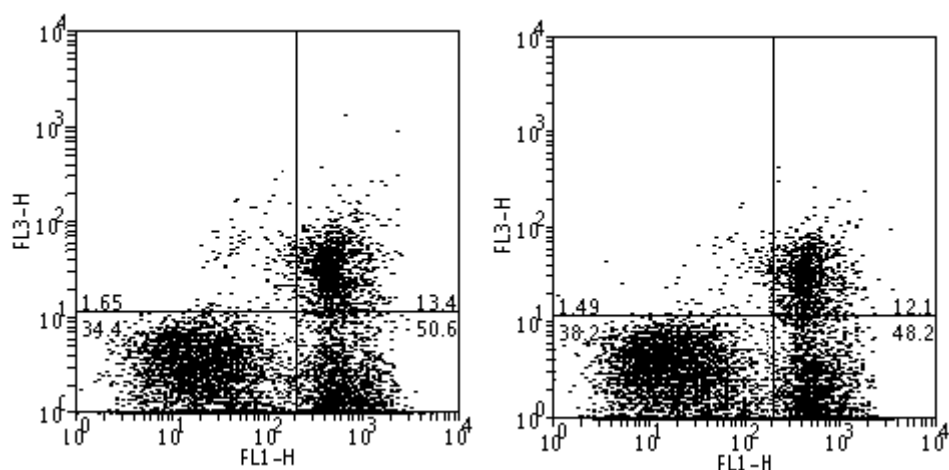


Figura A.4.2.36. Histograma de las células en presencia de z-VAD con el complejo **21a** (exp. 3.).

A.4.3. Ensayo con linfocitos a concentración fija.

En este ensayo se ha utilizado una concentración fija 0.5 μ M para los complejos **15b**, **16a**, **17b**, y **21a**, mientras que para el complejo **19a** la concentración ha sido 0.25 μ M. Se han realizado dos experimentos independientes con cada complejo.

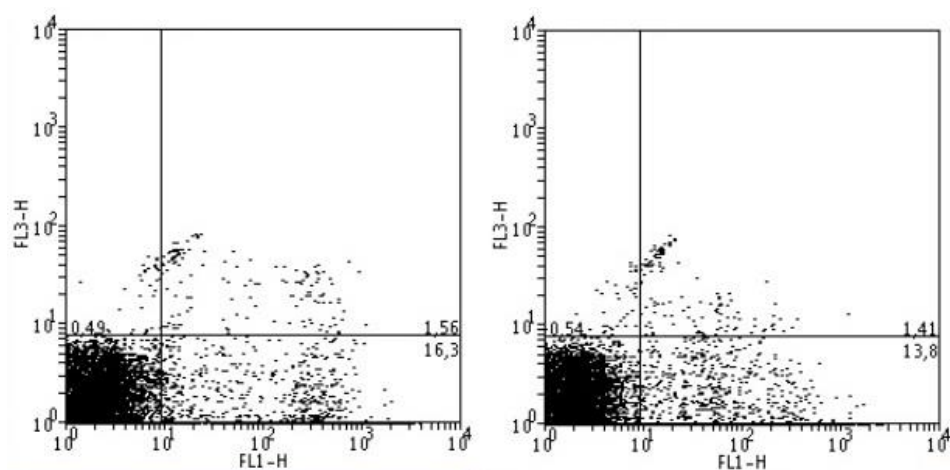


Figura A.4.3.1. Histograma de las células en presencia del disolvente (exp. 1.).

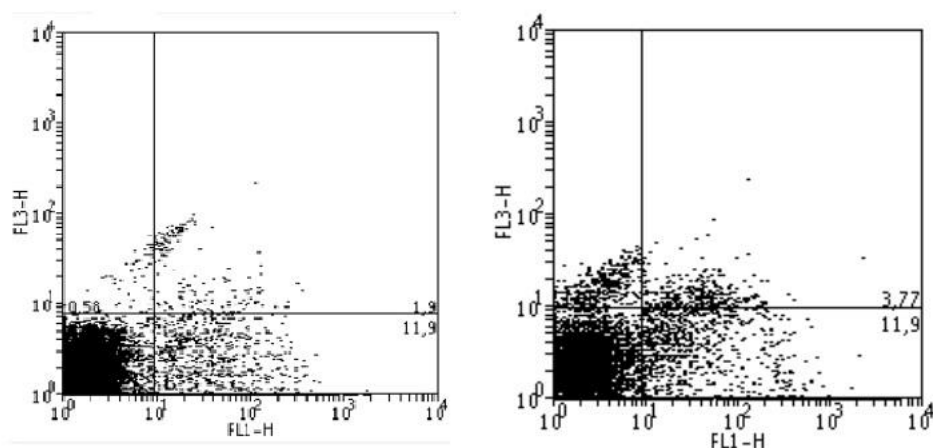


Figura A.4.3.2. Histograma de las células en presencia del disolvente (exp. 2.).

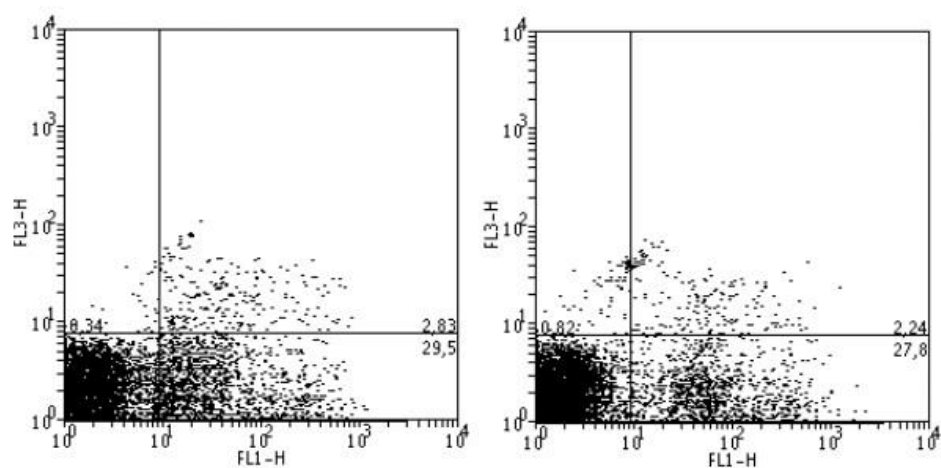


Figura A.4.3.3. Histograma de las células con el complejo **15b** (exp. 1.).

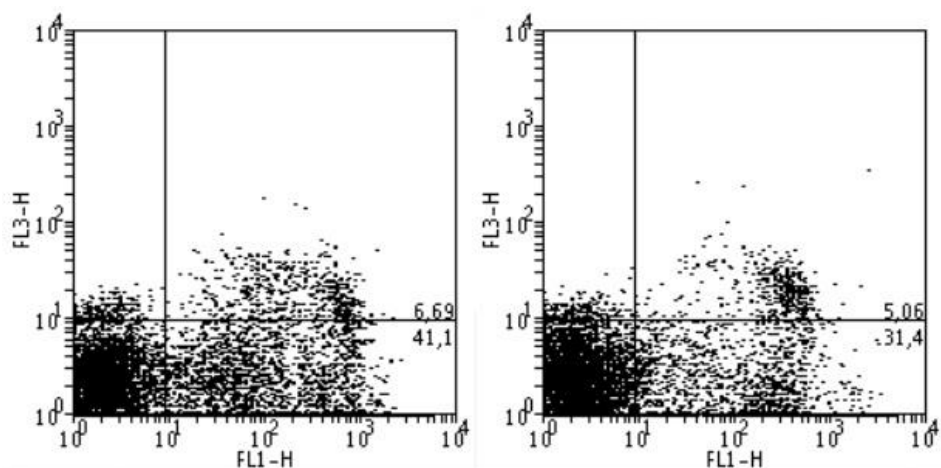


Figura A.4.3.4. Histograma de las células con el complejo **15b** (exp. 2.).

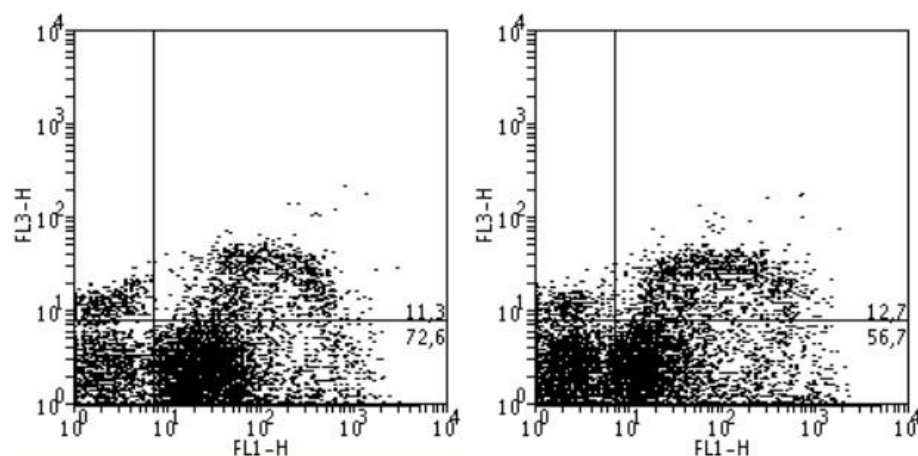


Figura A.4.3.5. Histograma de las células con el complejo **16a** (exp. 1.).

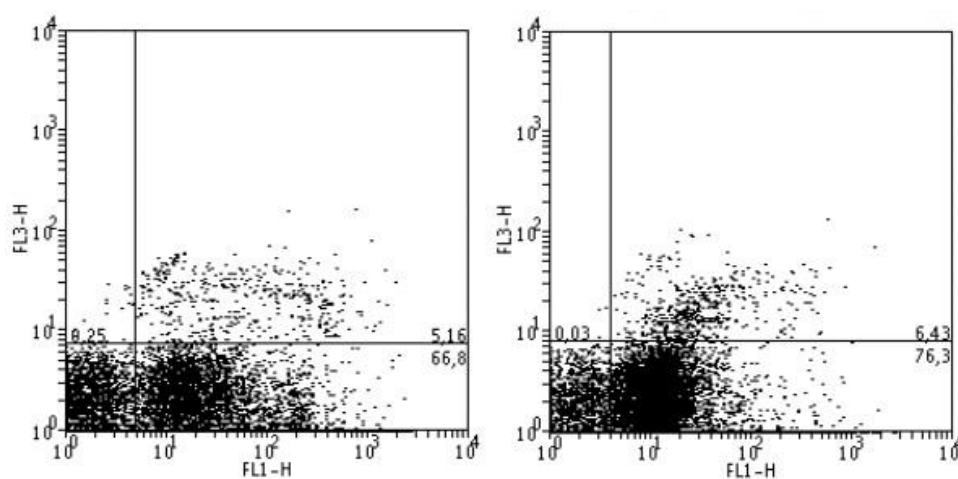


Figura A.4.3.6. Histograma de las células con el complejo **16a** (exp. 2.).

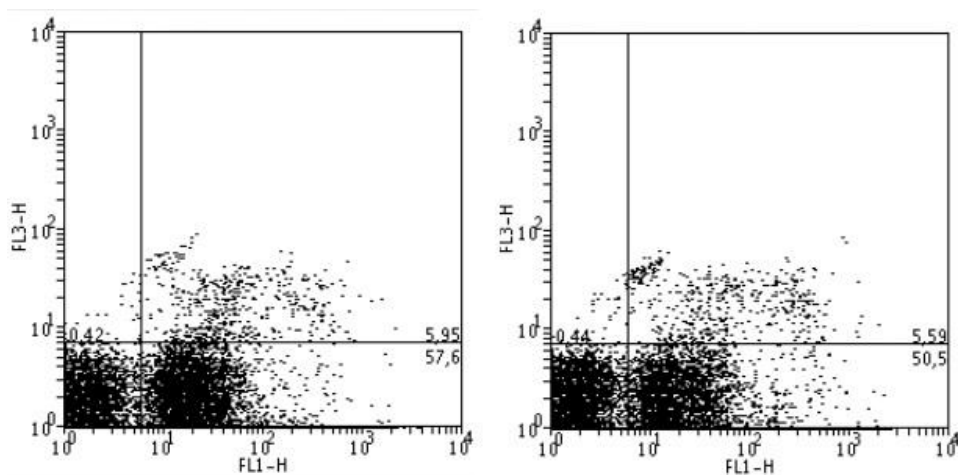


Figura A.4.3.7. Histograma de las células con el complejo **17b** (exp. 1.).

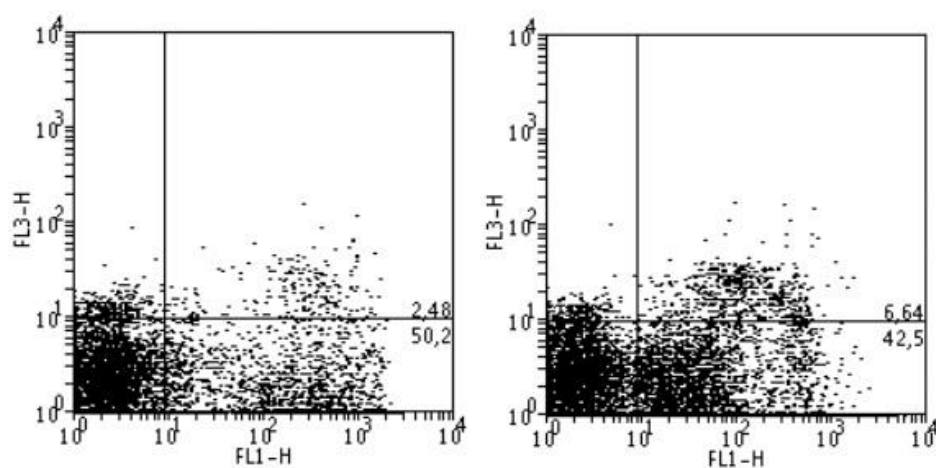


Figura A.4.3.8. Histograma de las células con el complejo **17b** (exp. 2.).

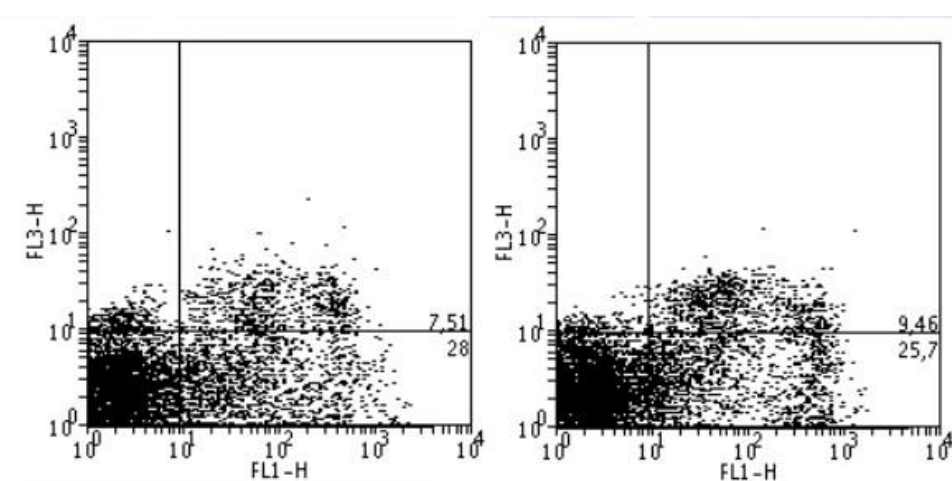


Figura A.4.3.9. Histograma de las células con el complejo **19a** (exp. 1.).

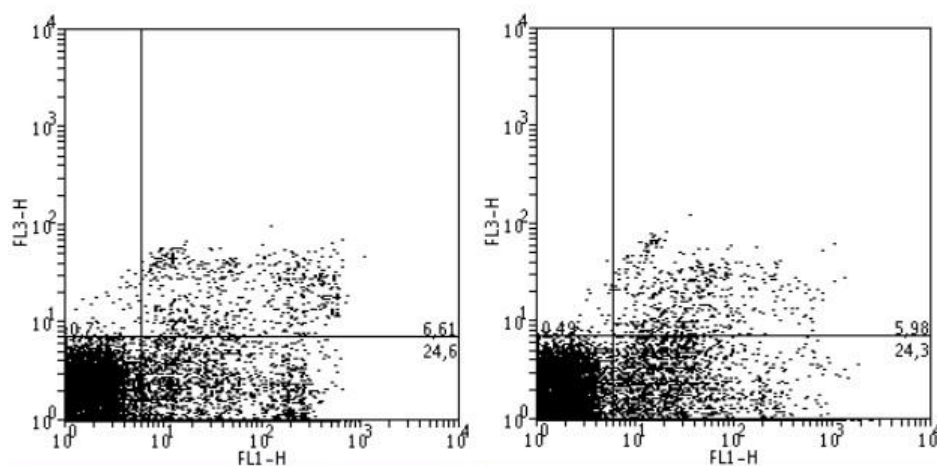


Figura A.4.3.10. Histograma de las células con el complejo **19a** (exp. 2.).

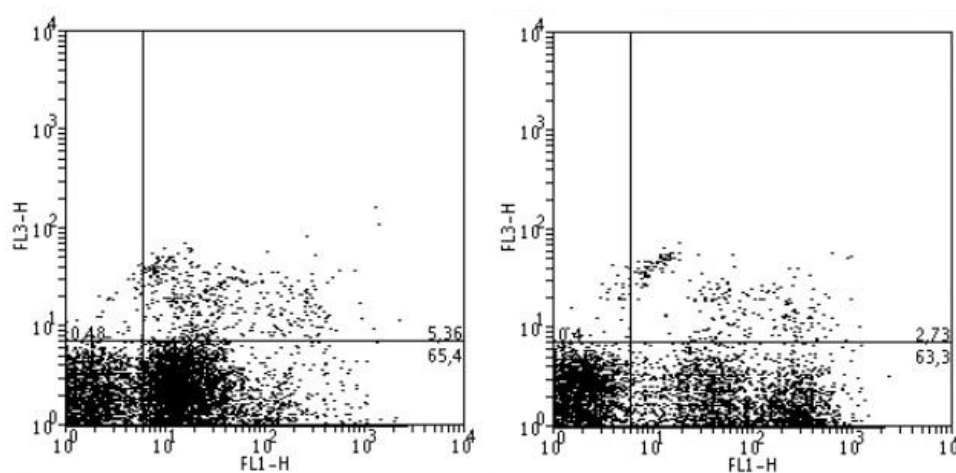


Figura A.4.3.11. Histograma de las células con el complejo **21a** (exp. 1.).

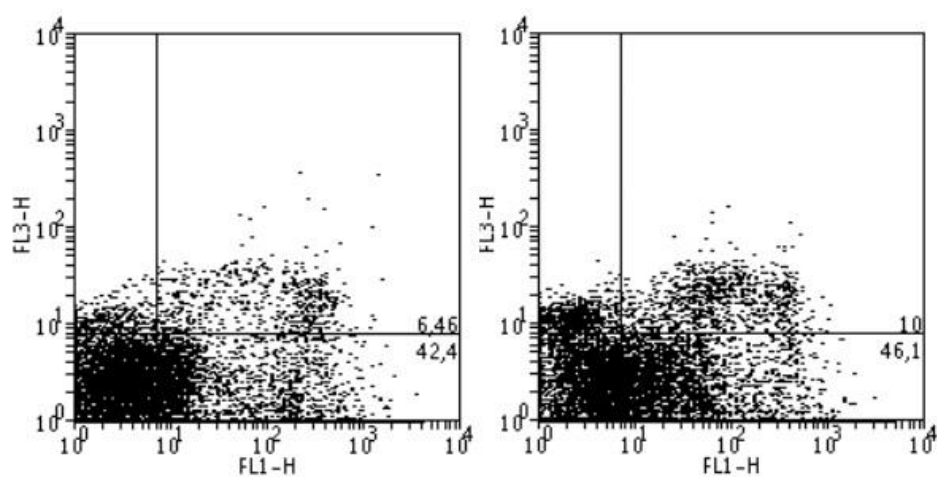


Figura A.4.3.12. Histograma de las células con el complejo **21b** (exp. 2.).

